

На правах рукописи

КАГИРОВА ЭВЕЛИНА МАРСЕЛЬЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН ИЗ
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

1.5.7. Генетика (биологические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Уфа – 2024

Работа выполнена на кафедре генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России совместно с лабораторией молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ Республиканского медико-генетического центра.

Научный руководитель: Миннихметов Илдар Рамилевич
кандидат биологических наук, доцент
кафедры медицинской генетики и
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО
БГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, Любченко Людмила Николаевна
Заведующая отделом молекулярной генетики
и клеточных технологий Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национального медицинского
исследовательского центра Радиологии»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Доктор биологических наук, Руководитель Глотов Андрей Сергеевич
отдела геномной медицины Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О.Отта»

Ведущая организация: Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный
центр имени академика Н.П.
Бочкова», г. Москва

Защита диссертации состоится «29» января 2025г. в «10.00 » часов на заседании диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по адресу: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71, конференцзал ИБГ УФИЦ РАН (ком. № 406). С диссертацией можно ознакомиться на сайтах ВАК РФ (<https://vak.minobrnauki.gov.ru>) и УФИЦ РАН (<http://ufaras.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.01 доктор биологических наук,
доцент

Гульназ Фаритовна Корытина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В современном здравоохранении ключевыми аспектами становятся ранняя диагностика и персонализированное лечение онкологических заболеваний. Это особенно важно для таких широко распространенных и агрессивных форм рака, как рак молочной железы и рак яичников. Развитие молекулярно-генетических технологий предоставляет возможность не только своевременно выявлять патологические изменения на уровне ДНК, но и разрабатывать индивидуализированные подходы к терапии, которые учитывают уникальные генетические особенности опухоли каждого пациента. Персонализированная медицина, основанная на молекулярно-генетическом анализе, позволяет значительно повысить эффективность лечения, минимизировать риск побочных эффектов и улучшить прогноз заболевания.

Кроме того, использование этих технологий играет важную роль в профилактике онкологических заболеваний среди членов семей пациентов. Генетическое тестирование позволяет выявлять наследственные варианты, что дает возможность своевременно проводить скрининг и профилактические мероприятия среди родственников, находящихся в группе повышенного риска. Такой подход способствует не только улучшению лечения, но и снижению вероятности развития заболевания у ближайших родственников пациента, что делает молекулярно-генетические исследования неотъемлемой частью комплексного подхода к борьбе с онкологическими заболеваниями.

Степень разработанности исследования

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин, и его диагностика представляет собой сложный многофакторный процесс, учитывающий клинические, морфологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли. В 2022 году в России диагноз РМЖ был поставлен у 68 297 пациентов, что составило 19,1% от общего числа онкологических заболеваний за этот период. Летальность среди пациентов с РМЖ достигла 20 620 человек (4,6%). С каждым годом в России увеличивается число пациентов с РМЖ, состоящих на медицинском учете более 5 лет (Каприн и др., 2022). В структуре РМЖ особое внимание уделяется трижды негативному раку молочной железы (ТНРМЖ), который является наиболее агрессивным подтипом и составляет около 12-20% всех случаев РМЖ. Этот подтип ассоциируется с самыми низкими показателями выживаемости ($p < 0,0001$) (Патышева и др., 2023).

Рак яичников (РЯ) является восьмым по распространенности видом онкологического заболеваний у женщин, достигая 10,5 случаев на 100 тысяч женщин в год. В 2022 году в России были выявлены злокачественные опухоли яичников у 13 273 женщин, и при этом 7 213 (2,1%) женщин умерли от данного заболевания (Каприн и др., 2022). Большую часть (90%) опухолей яичников составляет серозный тип эпителиального рака яичников.

Изучение молекулярного портрета опухоли при РМЖ и РЯ имеет важное значение для выбора тактики лечения. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет оценивать гены, связанные с канцерогенезом, что помогает предсказать поведение опухоли и потенциальную чувствительность к различным видам терапии. Одним из важных направлений современной молекулярно-генетической диагностики является выявление герминальных мутаций, которые могут быть унаследованы и повышать риск развития онкологического заболевания у пациента и его

родственников. Например, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* значительно увеличивают риск развития как РМЖ, так и РЯ, что подчеркивает необходимость их исследования не только для прогнозирования, но и для профилактики заболевания у членов семьи. Наряду с *BRCA1/2* важным является исследование и других генов, таких как *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51C/D*, *ATM* и др., которые также могут играть значительную роль в повышении риска развития РМЖ и РЯ (Sokolova et al., 2023).

Внедрение технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) является наиболее значительным прогрессом в диагностике молекулярного патогенеза онкологических заболеваний, обеспечивая раннюю диагностику опухолевого процесса, точное молекулярное профилирование опухоли.

Цель исследования

Оценка спектра и частоты герминальных и соматических мутаций при раке молочной железы и яичников у женщин из Республики Башкортостан с учетом подтипов опухоли, наследственных факторов и структуры исследуемой выборки.

Задачи исследования

1. Выявление изменений нуклеотидных последовательностей 17 генов системы репарации ДНК в образцах опухолевой ткани и цельной крови пациентов с раком молочной железы и раком яичников методом таргетного массового параллельного секвенирования.
2. Сравнительный анализ спектра и частоты выявленных соматических и герминальных изменений нуклеотидной последовательности, выявленных при таргетном секвенировании генов системы репарации ДНК у пациентов с разными формами и типами рака молочной железы.
3. Скрининг мутаций гена *PIK3CA* в опухолевой ткани пациентов с гормонозависимым (ER+PR+HER2-) раком молочной железы
4. Сравнительный анализ спектра и частоты выявленных соматических и герминальных вариантов в исследованных генах системы репарации ДНК у пациентов с серозным раком яичников.
5. Создание баз данных по спектру и частотам патогенных и вероятно патогенных вариантов, встречающихся у пациентов с раком молочной железы и раком яичников из Республики Башкортостан.

Научная новизна

Впервые в Республике Башкортостан выявлен спектр и частоты вариантов изменения нуклеотидной последовательности в образцах опухолевой ткани женщин с трижды-негативным раком молочной железы (ER-PR-HER2-, ТНРМЖ), гормонозависимым раком молочной железы (ER+PR+HER2-РМЖ) и серозным типом рака яичников.

Выявлены редкие, ранее не описанные патогенные варианты в генах *BRCA1* (с.1430del, с.2496del, с.5159G>A, с.5566C>T, с.3743_3752del, с.9463_9464insG), *BRCA2* (с.3023_3026del, с.476-3_476-2del, с.476-2A>T, с.5874T>A), *CHEK2* (с.1137+1G>A, с.1497dup), *TP53* (с.322_326del, с.709delA, с.320dupA) и *FANCL* (с.712_714del) у пациентов с раком молочной железы и раком яичников.

Впервые обнаружены редкие синонимичные варианты с установленной клинической значимостью в генах *ATM* - с.3576G>A(p.Lys1192=) и *BRIPI* - с.507G>A (p.Gln169=) у женщин с ER+PR+HER2-РМЖ.

Впервые доказана этническая специфичность патогенного варианта *BRCA1**c.5161C>T (p.Gln1721Ter), который встречается преимущественно у женщин с раком молочной железы татарского этнического происхождения из Республики Башкортостан.

Впервые в Республике Башкортостан в опухолевой ткани пациентов с ER+PR+HER2-PMЖ определен спектр и частоты вариантов в гене *PIK3CA*.

Впервые созданы базы данных по спектру и частотам патогенных вариантов с учетом популяционных особенностей региона и типа опухолей у пациентов с раком молочной железы (свидетельство о регистрации № 2024623071 от 12.07.2024 г.) и с раком яичников (свидетельство о регистрации № 2024624198 от 26.09.2024г.).

Научно-практическая значимость работы

Молекулярно-генетические исследования злокачественных новообразований имеют высокую научно-практическую значимость в сфере онкогенетики и позволяют более точно классифицировать различные подтипы рака молочной железы и яичников. Исследования генетических вариантов могут помочь выявить наличие наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и яичников, что позволяет реализовать меры профилактики и скрининга в группах риска. Помимо этого, молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани расширяют понимание биологии рака и помогают выявлять новые мишени для лекарственных препаратов, что способствует развитию новых методов лечения, направленных на конкретные генетические варианты. В целом, исследование молекулярного портрета опухоли и герминальных мутаций при раке молочной железы и раке яичников являются неотъемлемой частью современной онкологии, позволяя не только улучшить диагностику, но и разработать индивидуализированные подходы к лечению и профилактике. Результаты этих исследований являются междисциплинарными и могут быть использованы при чтении лекций для студентов биологических факультетов, в медицинских вузах и при повышении квалификации медицинского персонала.

Методология и методы исследования

С учетом значительного прогресса в области геномики и технологий NGS, данное исследование было нацелено на детальное исследование генетического профиля опухолей с использованием современных технологий. Биоматериал был собран с соблюдением этических норм и стандартов. Для молекулярно-генетического анализа использовались высокоточные современные методы диагностики. Исследование проводилось в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ Республиканского медико-генетического центра (Уфа).

Положения, выносимые на защиту

1. Мутационный профиль опухолей у 44,6% пациентов с трижды негативным типом рака молочной железы составили 46,7% (29/62) патогенных и 9,6% (6/62) вероятно патогенных вариантов в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* и *TP53*; у 39,1% пациентов с гормонозависимым типом рака молочной железы - 72,7% (8/11) патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*.

2. У 17,4% пациентов с трижды негативным раком молочной железы выявлено 65,4% (51/78) герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2* и *RAD51C*; у 15,4 % пациентов с гормонозависимым раком молочной железы обнаружено 60% (39/65) герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2* и *CDK12*.

3. У пациентов с гормонозависимым раком молочной железы из Республики Башкортостан в образцах опухолевой ткани выявлено 12 мутаций в гене *PIK3CA*, среди которых наиболее частые - с.3140A>G (p.His1047Arg) - в 21,9% образцов опухолей и с.1624G>A (p.Glu542Lys) - в 14,3% образцов опухолей, у 38,6% женщин с мутациями в гене *PIK3CA* рекомендуется оптимизировать таргетную терапию.

4. У 50% пациентов с серозным типом рака яичников в опухолевой ткани выявлено 57,9% (33/57) патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTEN*, *TP53*; у 22,2% женщин в цельной крови обнаружено 56,8% (29/51) герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCL* и *RAD51C*.

5. Базы данных выявленных соматических и герминальных вариантов в генах системы репарации ДНК у женщин с раком молочной железы и раком яичников из Республики Башкортостан созданы с учетом формы заболевания и типа опухоли.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученная достоверность результатов подтверждается репрезентативностью выборки и использованием современных методов в области молекулярно-генетического, биоинформационного и статистического анализа. Результаты исследования соотносятся с данными, изложенными в научной литературе как отечественного, так и зарубежного происхождения. Презентация материалов исследования осуществлялась на международных и российских конференциях.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автор лично разрабатывал общую структуру работы, дизайн исследования, включая разработку стратегии сбора биоматериала, определение критериев выбора объекта исследования и оптимизацию методологического подхода. Автор лично проводил молекулярно-генетические исследования, обработку и интерпретацию полученных данных с использованием современных биоинформатических методов. Автором систематизированы результаты исследования, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 2 статьи в изданиях, индексируемые в международной базе Scopus, имеется два зарегистрированных базы данных.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Диссертационная работа «Молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы и рака яичников у женщин из Республики Башкортостан» соответствует формуле специальности 1.5.7. Генетика (направление 06.06.01 Биологические науки). В исследовании был проведен поиск изменений нуклеотидной последовательности 17 генов у женщин с раком молочной железы и раком яичников из Республики Башкортостан с использованием современных молекулярно-генетических и биоинформатических методов анализа генома человека. Области исследования: «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни», «Молекулярные и цитологические основы наследственности», «Онкогенетика».

Структура и объем работы

Текст диссертации соответствует традиционной структуре и включает в себя введение, основную часть и заключение. Основная часть работы состоит из несколько глав, включающих обзор литературы, где рассматривается актуальность проблемы, а

также материалы и методы исследования, полученные результаты и их последующее обсуждение. Список цитируемой литературы содержит 274 источников. Диссертация изложена на 227 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 13 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материал исследования. В исследовании использованы образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и заключённой в парафин (ФФЗП) и цельная кровь пациенток с установленным диагнозом «рак молочной железы» и «рак яичников», общее количество которых составило 1611 образцов.

По данным иммуногистохимического анализа (ИГХ), образцы опухолевой ткани и цельной крови пациентов с РМЖ были разделены на трижды негативный (PR-, ER-, HER2-) и гормонозависимый (ER+, PR+, HER2-) тип.

Количество образцов опухолевой ткани трижды негативного РМЖ составило 74 образца, гормонозависимого РМЖ – 23.

Количество образцов цельной крови трижды негативного РМЖ составило 419 образцов, гормонозависимого РМЖ – 383.

Отдельно для скрининга мутаций в гене *PIK3CA* было отобрано 376 образцов ДНК из опухолевой ткани пациентов с ER+, PR+, HER2- типом РМЖ.

Количество образцов опухолевой ткани серозного типа РЯ составило 70 образцов, цельной крови – 266 (таблица 1).

Методы исследования. Выделение ДНК проводилось из фиксированной формалином, залитой парафином ткани опухоли молочной железы и яичников с использованием набора QiaGen FFPE TissueKit (QIAGEN, Германия) по протоколу производителя. ДНК из цельной крови выделяли наборами QIAamp® Blood Mini Kit. Измерение концентрации, полученной ДНК осуществляли с использованием набора Qubit 1x dsDNA HS Assay kit (Invitrogen, США) на флуориметре Qubit 4 (Invitrogen, Сингапур). Геномная ДНК отвечала качественным и количественным критериям фирм-производителей панелей секвенирования нового поколения (BRCA Advanced DNA UMI Panel).

Таблица 1 - Характеристика выборки больных (N=1611)

Выборка женщин с РМЖ (N=1275)				
Группы сравнения	N	Материал исследования		Возраст, Ме±SD
		FFPE-блоки	Цельная кровь	
PR-, ER-, HER2-	493	74	419	53 ± 11,82
ER+, PR+, HER2-	406	23	383	52 ± 11,6
ER+, PR+, HER2- (<i>PIK3CA</i> ПЦР)	376	376	0	59,5 ± 11,22
Выборка женщин с РЯ (N=337)				
Серозный тип	336	70	266	61 ± 11,18

Подготовка библиотек осуществлялась в соответствии с протоколами, разработанными производителями. Все образцы пациенток с РМЖ и РЯ секвенировали на платформе MiSeq (Illumina) с использованием кастомной панели на 17 генов: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*,

PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, PPP2R2A, PTEN, TP53. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для обнаружения мутаций в гене *PIK3CA* образцы 91 пациента с гормонзависимым РМЖ исследовались с помощью набора Therascreen®*PIK3CA* RGQ PCR Kit (QIAGEN). Материал 285 пациентов исследовался с помощью набора Cobas® *PIK3CA*. Выявление мутаций проводилось с помощью метода реал-тайм ПЦР на платформах Rotor-Gene QMDx (США) и Cobas z 480.

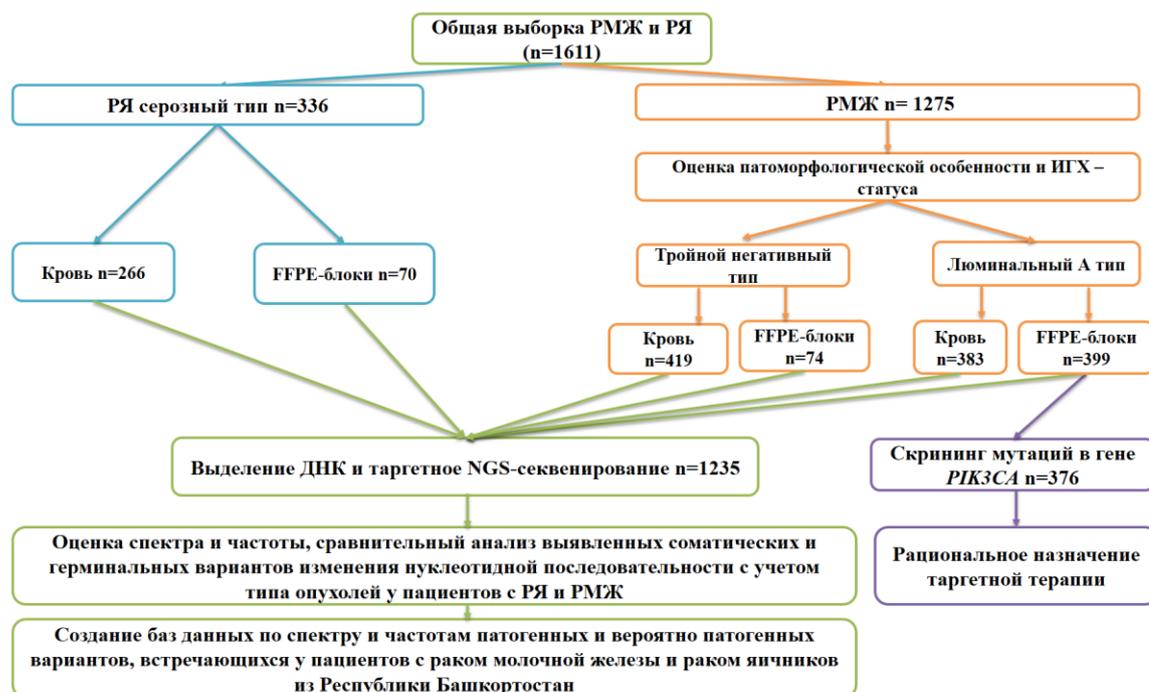


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Оценка функциональной значимости валидированных изменений проводилась путем анализа нуклеотидной последовательности генов с использованием различных баз данных и предсказательных программ. Для поиска описанных ранее вариантов были использованы базы данных геномного и таргетного секвенирования (1000 Genomes Project, gnomAD), база данных однонуклеотидных вариантов (dbSNP) и их клинической значимости (ClinVar), а также база данных структурных вариантов (dbVar). В случае, если нуклеотидный вариант не был описан в литературе или не был представлен в базах данных, проводился анализ патогенности выявленных вариантов генов с помощью предсказательных программ (SIFT, PolyPhen2, MutPred, VarSome, PROVEAN и т.д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация вариантов изменения нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани женщин с трижды негативным раком молочной железы

В 43/74 образцах опухолевой ткани пациентов с ТНРМЖ было идентифицировано 62 варианта изменений нуклеотидной последовательности в генах *ATM, BRCA1, BRCA2, PTEN* и *TP53*, включающие миссенс/нонсенс мутации, мутации сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания. Наибольшее количество вариантов было обнаружено в гене *BRCA2* – 38,1%. В гене *TP53* было 34,9% и *BRCA1* – 23,8%, в генах *ATM* и *PTEN* – по 1,6% (рисунок 2). Среди обнаруженных нами вариантов по результатам биоинформатического анализа данных и аннотирования

мутаций было установлено, что доля патогенных вариантов составляет 46,7%, вероятно патогенных – 14,5%.

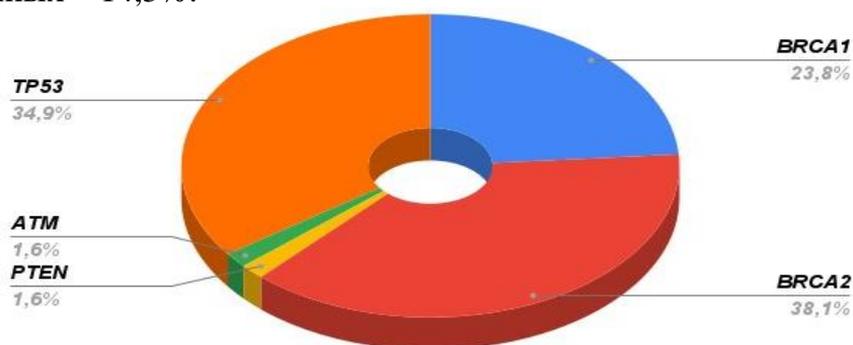


Рисунок 2 - Процентное соотношение выявленных изменений нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани пациентов с трижды негативным типом рака молочной железы

Нами было идентифицировано 29 патогенных и 6 вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* и *TP53* у 33 женщин (44,6%). Среди выявленных патогенных вариантов наибольшая частота была отмечена для дупликации с.5266dupC (p.Q1756fsTer74) в гене *BRCA1*, которая встретилась в 16,2% образцов опухолей. Другие значимые мутации включали с.181T>G (p.C61G) в гене *BRCA1*, с.9097delA (p.T3033fsTer29) в гене *BRCA2* и с.916C>T (p.R306Ter) в гене *TP53*, каждый из которых был обнаружен в 2,7% образцах опухолей. Вариант с.181T>G вызывает замену аминокислоты цистеина на глицин в критически важном участке белка, что ведет к утрате функции *BRCA1*. Вариант с.9097delA в гене *BRCA2* вызывает сдвиг рамки считывания и преждевременную терминацию, что существенно снижает его функцию в процессе репарации ДНК. Вариант с.916C>T в гене *TP53* вызывает укорочение белка p53 и нарушает его способность к регуляции клеточного цикла и апоптоза.

В нашем исследовании также были выявлены уникальные патогенные варианты, которые наблюдались в единичных случаях (1,4%). Данные варианты приводят к сдвигу рамки считывания, нонсенс-варианты и миссенс-варианты.

Среди обнаруженных патогенных вариантов были выявлены ранее не описанные мутации в гене *TP53*: с.322_326del (p.G108fs) и с.709delA (p.M237fsTer10). Согласно предсказательным программам PolyPhen-2 и SIFT, данные мутации существенно влияют на функциональную активность белка. На основании этих оценок, эти варианты могут быть охарактеризованы как патогенные, поскольку они, вероятно, приводят к развитию заболевания, вызывая дестабилизацию и нарушение нормальной функции белка.

Потеря или уменьшение функциональной активности *BRCA1* и *PTEN* играет решающую роль в развитии различных онкологических заболеваний. При этом, активность гена *BRCA1* тесно сопряжена с активностью гена *PTEN* (Minami et al., 2014). В свою очередь, комплекс *PTEN* и p53 усиливает связывание p53 с ДНК и транскрипционными факторами, что может усиливать экспрессию *PTEN* и p21WAF1 – ключевой молекулы, участвующей в остановке клеточного цикла (Mitsuuchi et al., 2000).

Нами также были обнаружены вероятно патогенные изменения, о которых имеется ограниченная информация в доступных базах данных и программах, однако результаты *in silico* анализа свидетельствуют о том, что эти варианты могут

отрицательно влиять на функцию белка. Диагностирование этих мутаций в опухолевой ткани является критерием для подбора таргетной терапии пациентов.

У одной пациентки в гене *BRCA1* обнаружен вероятно патогенный вариант c.1291_1295delTТАСТ (p.L431fsTer3), который вызывает нарушение структуры белка, из-за чего он теряет значительную часть функциональных доменов, необходимых для нормального выполнения своей роли в репарации ДНК. Результаты *in silico* анализа подтверждают вероятную патогенность этого варианта: программы, такие как PolyPhen-2 и SIFT, предсказывают высокую вероятность разрушения белка, что связано с укорочением белка и потерей его ключевых функций. Эти изменения могут привести к увеличению риска развития рака молочной железы и рака яичников, что согласуется с известными данными о других патогенных вариантах в гене *BRCA1*. Данная пациентка 57 лет с тройным негативным раком молочной железы в стадии IIIA имеет отягощенный семейный анамнез: у её матери диагностирован рак поджелудочной железы, а у сестры – рак молочной железы. Морфологическое исследование материала выявило картину неспецифической карциномы левой молочной железы третьей степени злокачественности. Метастазы рака молочной железы обнаружены в четырёх из семи исследованных лимфатических узлов.

У другой пациентки 52 лет, с тройным негативным раком правой молочной железы стадии 2A, обнаружен вероятно патогенный вариант c.5156A>T (p.N1719I) в гене *BRCA2*. *In silico* анализ этого варианта указывает на потенциально значительное влияние замены аспарагина на изолейцин в позиции 1719 на функцию белка *BRCA2*, критически важного для процесса репарации ДНК. Программы предсказания демонстрируют высокую вероятность того, что вариант может нарушить нормальную функцию белка, что, в свою очередь, может способствовать канцерогенезу. В клинической картине пациентки также наблюдаются метастазы в легкие, подмышечные и субпекторальные лимфатические узлы, однако семейный анамнез не отягощен.

У следующей пациентки 64 лет выявлен вероятно патогенный вариант c.560-9_561delTGCTCTTAGGT в гене *TP53*, диагностирован рак левой молочной железы стадии IA. Морфологическое исследование показало инфильтрирующую карциному молочной железы неспецифического типа, умеренной степени злокачественности с наличием внутрипротокового компонента. В исследованных лимфатических узлах метастазы карциномы не обнаружены. Наследственность пациентки отягощена: у матери и отца был диагностирован рак прямой кишки. *In silico* анализ варианта c.560-9_561delTGCTCTTAGGT в гене *TP53* с помощью программ PolyPhen-2 и MutationTaster свидетельствует о потенциально значительном влиянии данного варианта на функцию гена *TP53*. Данная делеция может нарушить нормальный процесс сплайсинга мРНК, что в свою очередь, приведет к aberrантной транскрипции и продукции дефектного белка p53.

У пациентки 51 года выявлен вероятно патогенный вариант c.373_374delACinsTA(p.T125Ter) в гене *TP53*. Пациентке диагностирован рак левой молочной железы стадии IA. Гистологическое исследование показало инфильтрирующую карциному молочной железы протокового типа умеренной степени злокачественности. Лимфоваскулярная, венозная и перинеуральная инвазия опухоли не выявлены, а также по линиям резекции опухолевых клеток не обнаружено, что свидетельствует о полном удалении новообразования. Наследственность пациентки не отягощена, эпидемиологический анамнез также спокоен, что не указывает на дополнительные риски. Вариант c.373_374delACinsTA в гене *TP53*

представляет собой делетивно-инсерционное изменение, приводящее к преждевременному стоп-кодону и, как следствие, к укорочению белка p53. Программы предсказания также указывают на то, что вариант с.373_374delACinsTA нарушает стабильность белка p53, что усиливает его возможную патогенность.

У пациентки 65 лет были идентифицированы два вероятно патогенных варианта: с.1287delA (p.D430fs30) в гене *BRCA2* и с.240_264delTACA (p.T81fs34) в гене *TP53*. У пациентки диагностирован рак правой молочной железы стадии 1Б. Гистологическое исследование выявило инфильтрирующую неспецифированную карциному молочной железы с признаками 1-2 степени спонтанного патоморфоза. Лимфатические узлы свободны от метастазов, что указывает на отсутствие регионарного распространения опухоли. Мутация с.1287delA(p.D430fsTer30) в гене *BRCA2* приводит к сдвигу рамки считывания, что вызывает преждевременный стоп-кодон. *In silico* анализ с использованием программ MutationTaster и PolyPhen-2, показал, что данная мутация, вероятно, приводит к утрате функции белка *BRCA2*, который играет ключевую роль в поддержании стабильности генома через репарацию двуцепочечных разрывов ДНК. Вторым выявленный вариант, с.240_264delTACA(p.T81fsTer34) в гене *TP53*, также приводит к сдвигу рамки считывания и, согласно анализу *in silico*, указывают на высокую вероятность патогенности данного варианта, поскольку нарушение в гене *TP53* может привести к утрате способности белка p53 контролировать клеточный цикл и индукцию апоптоза, что в свою очередь, может способствовать прогрессирования опухоли.

Комбинация мутаций в двух ключевых генах *BRCA2* и *TP53*, значительно усложняет прогноз для пациентки, так как оба гена играют критическую роль в поддержании геномной стабильности и предотвращении опухолевого роста. Тем не менее, отсутствие метастазов в лимфатических узлах и спонтанный патоморфоз опухоли могут свидетельствовать о частичной эффективности имеющихся механизмов контроля за опухолевым процессом.

В рамках нашего исследования был выявлен 21 вариант с неопределенной клинической значимостью (VUS) в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* у женщин с ТНРМЖ, для которых пока не установлена однозначная связь с развитием заболевания, однако они могут иметь потенциальное влияние на предрасположенность к раку. Наиболее часто встречались два варианта: с.4837A>G (p.S1613G) в гене *BRCA1* и с.5183A>G (p.D1728G) в гене *BRCA2*, оба в 4,1% образцах опухолей. Следующими по частоте оказались варианты с.240T>C (p.S80S) и с.5446A>G (p.T1816A) в гене *BRCA1*, а также с.1972T>C (p.S658P) и с.2672T>C (p.V891A) в гене *BRCA2* - в 2,7% образцов опухолей. Остальные VUS были выявлены в 1,4% образцов опухолей. Возможно, что некоторые из этих VUS могут быть переклассифицированы как патогенные или доброкачественные на основе дополнительной информации, включая данные из функциональных исследований, клинических наблюдений и личного анамнеза.

Идентификация вариантов изменения нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани женщин с гормонозависимым раком молочной железы

В результате исследования мутационного профиля 17 генов в 23 образцах опухолевых тканей при ER+PR+HER2-PMЖ идентифицировано 11 вариантов с различным клиническим значением в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* у 9 пациенток. Наибольшее количество вариантов было обнаружено в гене *BRCA1* - 26,1%. В гене *BRCA2* - 17,4%, *CHEK2* - 4,3% (рисунок 2). Идентифицировано 8 патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* у 9 женщин (39,1%). Среди них

наибольшая частота была отмечена для вариантов с.5266dupC (p.Q1756fsTer74) в гене *BRCA1* и с.444+1G>T в гене *CHEK2*, которые обнаружены в 8,7% образцов опухолей. Остальные уникальные патогенные варианты были выявлены в 4,35% образцов опухолей, включающие варианты в гене *BRCA1* - с.1016delA (p.K339fs), с.181T>G (p.C61G) и с.3700_3704del(p.V1234fs), в гене *BRCA2* - с.5073delA (p.K1691fs), с.8478C>A (p.Y2826Ter) и с.9097delA (p.T3033fsTer29).

При анализе мутаций, выявленных в образцах опухолевой ткани пациенток с ТНРМЖ и ER+PR+HER2- РМЖ, было обнаружено, что вариант с.5266dupC, с.3700_3704del, с.181T>G в гене *BRCA1* и с.5073delA, с.9097delA в гене *BRCA2* встречалась как у пациенток с ТНРМЖ, так и у ER+PR+HER2- РМЖ.

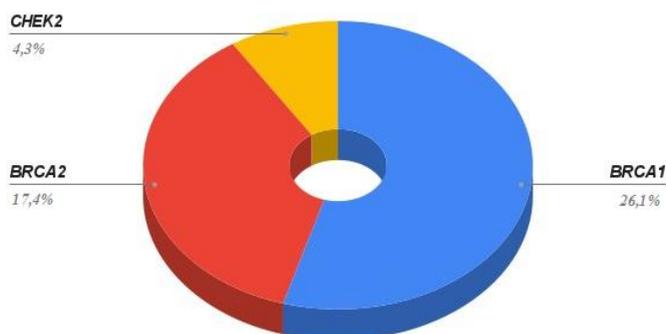


Рисунок 2 - Процентное соотношение выявленных изменений нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани пациентов с гормонозависимым типом рака молочной железы

У двух женщин было обнаружено два варианта с неопределенной клинической значимостью в гене *BRCA1*: с.1974G>C (p.M658I) и с.3466G>A (p.D1156N). Оба варианта, по данным анализа *in silico*, не оказывают значительного влияния на функцию белка.

Сравнительный анализ выявленных патогенных вариантов в образцах опухолевой ткани у пациентов с трижды негативным и гормонозависимым раком молочной железы

Анализ мутационного профиля пациентов с ТНРМЖ и ER+PR+HER2- РМЖ выявил различия в частоте и типах мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2* и *PTEN*, что позволяет формировать более персонализированные подходы к терапии, опираясь на молекулярный портрет опухоли

Ген *BRCA1* участвует в механизмах гомологичной рекомбинации для репарации двунитевых разрывов ДНК. Мутации с.5266dupC, с.181T>G и с.3700_3704del встречались в обоих подтипах, но с различной частотой.

Дупликация с.5266dupC выявлена в 16,2% (12/74) образцах опухолей при ТНРМЖ и в 8,7% (2/23) образцах опухолей с ER+PR+HER2- РМЖ, что указывает на её возможное значение в формировании более агрессивного фенотипа ТНРМЖ, что подтверждается исследованиями высокой распространенности этой мутации у пациентов с ТНРМЖ (Mahfoudh et al., 2019; Maksimenko et al., 2014).

Миссенс-мутация с.181T>G в гене *BRCA1* присутствует у пациентов обоих подтипов опухолей, встречаясь в 2,7% (2/74) образцов опухолей ТНРМЖ и в 4,3% (1/23) образцов опухолей ER+PR+HER2-РМЖ. Это указывает на потенциально широкое распространение данного варианта среди различных подтипов рака молочной железы. Ее присутствие в обоих типах опухолей свидетельствует о важности этой мутации для механизма репарации ДНК и подчеркивает ее

потенциальную роль как маркера для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ (Sun et al., 2023; Zannini et al., 2023).

В гене *BRCA2*, также отвечающего за репарацию ДНК, мутации с.9097delA и с.5073delA обнаружены в обоих типах РМЖ.

Мутация с.9097delA в гене *BRCA2*, вызывающая сдвиг рамки считывания, была обнаружена в 2,7% (2/74) образцов опухолей при ТНРМЖ и в 4,3% (1/23) образцов опухолей при ER+PR+HER2-РМЖ. Исследования показали, что носители мутаций в гене *BRCA2* имеют повышенный риск агрессивных подтипов РМЖ, особенно среди молодых пациентов (Pogoda et al., 2020).

Мутация с.5073delA в гене *BRCA2*, которая приводит к сдвигу рамки считывания, была обнаружена в 1,4% (1/74) образцов опухолей при ТНРМЖ и в 4,3% (1/23) образцов опухолей при ER+PR+HER2-РМЖ. Это генетическое изменение также наблюдалось в исследованиях популяций с высоким риском развития рака молочной железы и яичников (Willems et al., 2008).

В гене *TP53*, который контролирует клеточный цикл и геномную стабильность, выявлены значительные отличия. Мутации встречались в 20,3% (15/74) образцов опухолей при ТНРМЖ и не выявлены при ER+PR+HER2-РМЖ, подтверждая более высокую агрессивность опухолей при ТНРМЖ.

Ген *CHEK2* участвует в ответе на повреждение ДНК и регулировании клеточного цикла. В нашем исследовании мутация с.444+1G>T в гене *CHEK2* была обнаружена в 8,7% образцов опухолей (2/23) исключительно у пациентов с ER+PR+HER2-РМЖ. Эта мутация связана с модификацией уровня риска РМЖ, но её значимость для ТНРМЖ менее изучена. Ранее она ассоциировалась с умеренно повышенным риском развития РМЖ и встречается в популяциях с высокой заболеваемостью ER+PR+HER2-РМЖ (Cybulski et al., 2011).

В гене *PTEN*, участвующем в регуляции пролиферации и апоптоза, мутация с.733C>T, приводящая к стоп-кодону, была обнаружена в 1,4% образцов опухолей исключительно при ТНРМЖ. Потеря функции белка PTEN усиливает сигнальный путь PI3K/AKT, что способствует агрессивности опухолей (Hollander et al., 2011).

В целом, мутационный профиль ТНРМЖ характеризуется более высокой частотой и разнообразием мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* и *PTEN*, подтверждая их роль в развитии агрессивных подтипов. Гормонозависимый РМЖ связан с мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*, что подчеркивает влияние гормональной регуляции на канцерогенез и репарацию ДНК.

Идентификация герминальных вариантов у женщин с трижды негативным раком молочной железы

В результате исследования герминальных мутаций у 419 пациенток с ТНРМЖ было выявлено 78 изменений нуклеотидной последовательности с различной частотой в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* и *PPP2R2A*, которые были обнаружены у 102 женщин (рисунок 3). Изменения включали миссенс/нонсенс мутации, мутации сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания. Значительную долю выявленных изменений составили патогенные варианты – 12,2%, также идентифицированы варианты с неопределённым клиническим значением, составляющие 6,4%.

В рамках нашего исследования был идентифицирован 51 герминальный патогенный вариант в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2* и *RAD51C* у 73 женщин (17,4%). Наиболее часто встречающейся оказалась дупликация

с.5266dupC (p.Q1756fsTer74) в гене *BRCA1*, обнаруженная у 2,86% женщин. Второй по частоте была мутация с.444+1G>A в гене *CHEK2*, выявленная у 0,95% женщин.

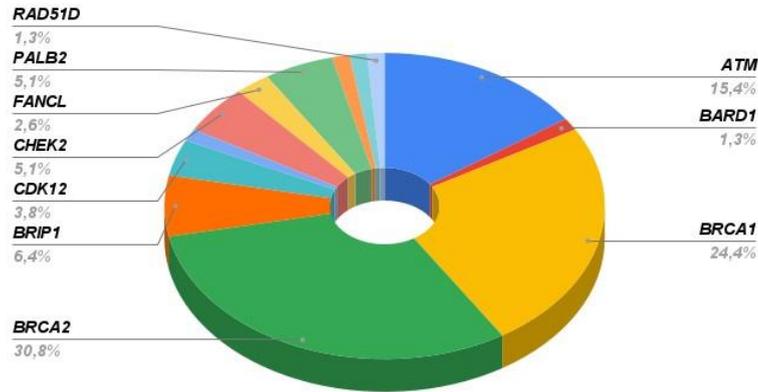


Рисунок 3 - Процентное соотношение выявленных герминальных вариантов изменения нуклеотидной последовательности у пациентов с трижды негативным типом рака молочной железы

Патогенные варианты с.181T>G (p.C61Gly) в гене *BRCA1* и с.5286T>G (p.Y1762Ter) в гене *BRCA2* были обнаружены у 0,72% женщин. Герминальные мутации с.1510del (p.R504ValfsTer28) в гене *BRCA1*, с.4423del (p.M1475TrpfsTer4), с.6469C>T (p.Q2157Ter), с.6591_6592del (p.E2198AsnfsTer4), с.8946dup (p.D2983RfsTer35) в гене *BRCA2* и с.712_714del (p.N238del) в гене *FANCL* были идентифицированы у 0,48% женщин.

Выявлены ранее не описанные мутации в гене *BRCA1* - с.1430del (p.V477EfsTer5), с.2496del (p.L833WfsTer13), с.5159G>A (p.R1720Q) и с.5566C>T (p.R1856Ter); в гене *BRCA2* - с.3023_3026del (p.S1008TfsTer34) и с.476-3_476-2del; в гене *FANCL* - с.712_714del (p.N238del).

При анализе выявленных герминальных патогенных вариантов у женщин ТНРМЖ с учетом их этнического происхождения, установлено, что варианты не пересекаются между этническими группами. У женщин русского этнического происхождения мутация с.5266dupC (p.Q1756fsTer74) в гене *BRCA1* была обнаружена у 3,2% женщин. Мутация с.444+1G>A в гене *CHEK2* была выявлена у 1,1% женщин. Варианты с.181T>G (p.V61G) в гене *BRCA1* и с.5286T>G (p.Y1762Ter) в гене *BRCA2* обнаружены у 0,8% женщин. Варианты с.1510del (p.R504VfsTer28) в гене *BRCA1*, с.4423del (p.M1475WfsTer4), с.6469C>T (p.Q2157Ter), с.6591_6592del (p.E2198NfsTer4), с.8946dup (p.D2983RfsTer35) в гене *BRCA2*, а также с.712_714del (p.N238del) в гене *FANCL* были выявлены у 0,5% женщин.

У женщин татарского происхождения герминальные патогенные варианты были выявлены в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM*. Мутации с.8010+2G>T в гене *ATM*, 4154delA и с.5161C>T (p.Q1721Ter) в гене *BRCA1*, а также с.4322_4323del (p.E1441VfsTer3) в гене *BRCA2* были идентифицированы у 3,8% женщин. Было подтверждено, что мутация с.5161C>T в гене *BRCA1* преимущественно встречается у пациентов с РМЖ татарского этнического происхождения.

У женщин башкирского этнического происхождения в нашем исследовании обнаружен один патогенный вариант в гене *BRCA1* - с.5215+1G>T у 5,6% женщин. Данный вариант больше не встречается в других этнических группах.

Кроме частых и ранее описанных патогенных вариантов у пациентов из нашего региона, были выявлены редкие и уникальные варианты в генах *BRCA1/2*.

В гене *BRCA1* патогенные варианты с.1430del (p.V477EfsTer5), с.2496del (p.L833WfsTer13), с.5159G>A (p.R1720Q), с.5566C>T(p.R1856Ter) и патогенные варианты в гене *BRCA2* – с.3023_3026del (p.S1008TfsTer34) и с.476-3_476-2del не описаны в известных базах данных. Согласно программам PolyPhen-2 и SIFT, данные варианты оцениваются как патогенные, указывая на высокую вероятность нарушения функции белка.

В нашем исследовании у 16 (3,3%) женщин с ТНРМЖ, помимо мутаций в генах *BRCA1/2*, было обнаружено 12 вариантов с установленной патогенностью в 6 генах: *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2* и *RAD51C*. Остальные 23 выявленных варианта в 9 генах *ATM*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51D*, *PPP2R2A* аннотировались как VUS.

В гене-супрессоре опухоли *ATM* выявлено 12 вариантов, среди которых 5 вариантов являются клинически значимыми и встречаются с одинаковой частотой у 0,24% женщин: с.1027_1030del, с.3577-9_3583del, с.1037_1040del, с.8010+2G>T, с.3372C>G. В гене *BARD1* обнаружен патогенный вариант с.1932_1933del(p.C645Ter). В гене *BRIP1* выявлено 5 вариантов с неопределенной клинической значимостью: с.1054T>C (p.Y352H), с.133G>A (p.E45K) с.2854A>G (p.I952V) и с.595C>A (p.L199M) – у 0,24% женщин, с.143C>A (p.T48K) – у 0,48% женщин. В гене *CDK12* было идентифицировано 3 варианта с неопределенной значимостью: с.1072A>G (p.R358G) – у 1,2% женщин, с.1102T>A (p.S368T) – у 0,48% женщин и с.1558A>G (p.T520A) – у 0,24% женщин. В гене *CHEK2* выявлено две мутации – с.444+1G>A и с.319+2T>A, а также два VUS - с.670C>T(p.R224C) и с.1312G>C (p.V438L). В гене *FANCL* обнаружена мутация с.712_714del (p.N238del) у 0,48% женщин, другой вариант с.332A>G (p.Y111C) у 0,24% женщин обладал неопределенной клинической значимостью. В гене *PALB2* выявлено две мутации с.3501_3504del и с.3296C>G (p.T1099R) у 0,24% женщин. В гене *RAD51C* у 0,24% женщин идентифицирован патогенный вариант с.502A>T (p.R168Ter). Вариант с.992T>A (p.I331N) в гене *RAD51D* обнаружен у 0,48% женщин, тогда как вариант с.38_40del (p.G13del) в гене *PPP2R2A* был обнаружен в единичном случае, оба имели неопределенную клиническую значимость.

Эти гены участвуют в сигнальных путях, которые обеспечивают репарацию ДНК и геномную стабильность. Например, ген *ATM* активируется в ответ на двухцепочечные разрывы ДНК и фосфорилирует множество белков, включая *CHEK2*, *BRCA1* и p53. *CHEK2*, в свою очередь, активируется *ATM* и фосфорилирует белки, такие как *BRCA1*, усиливая сигнал к остановке клеточного цикла и репарации ДНК. Это взаимодействие создает эффективную систему обнаружения и устранения повреждений ДНК. *BARD1* образует гетеродимер с *BRCA1*, и этот комплекс активно участвует в процессе гомологичной рекомбинации для репарации двухцепочечных разрывов ДНК. *PALB2* связывает *BRCA2* и способствует правильному функционированию *BRCA1-BRCA2* комплекса. *RAD51C* участвует в гомологичной рекомбинации и образует комплексы с другими белками *RAD51*-подобного семейства для обеспечения точной репарации ДНК. Нарушение функций любого из этих генов может дестабилизировать всю систему репарации ДНК, что приводит к накоплению генетических повреждений и повышает риск развития ТНРМЖ.

Идентификация герминальных вариантов у женщин с гормонозависимым раком молочной железы

В образцах ER+PR+HER2-PMЖ нами было выявлено 65 изменений нуклеотидной последовательности с различной частотой в генах: *ATM*, *BRCA1*,

BRCA2, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L* у 84/383 женщин (рисунок 4). Данные варианты включали миссенс/нонсенс мутации, мутации сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания. Среди обнаруженных нами вариантов доля патогенных составила 10,7%, VUS – 6,3%.

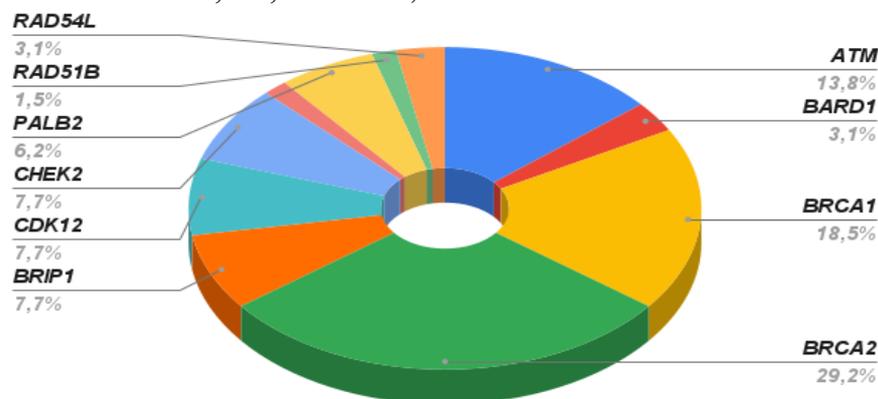


Рисунок 4 - Процентное соотношение выявленных герминальных вариантов изменения нуклеотидной последовательности у пациентов с гормонозависимым типом рака молочной железы

В результате нашего научного исследования было идентифицировано 39 герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2* у 58 женщин (15,14%). Среди выявленных вариантов наибольшая частота была отмечена для дупликации с.5266dupC (p.Q1756fsTer74) в гене *BRCA1*, которая обнаружена у 3,39% женщин. Следующей обнаружена мутация в гене *CHEK2*-с.444+1G>A, выявленная у 1,57% женщин. В гене *BRCA2* обнаружена делеция с.6591_6592del (p.E2198NfsTer4) у 0,78% женщин. В этом гене были идентифицированы ещё два патогенных варианта – с.4423del(p.M1475WfsTer4) и с.5286T>G (p.Y1762Ter), каждый из которых был обнаружен у 0,52% женщин. Все остальные патогенные варианты идентифицированы у 0,26% женщин.

Выявлены ранее не описанные варианты в генах *BRCA2* – с.476-2A>T, с.5240_5243del (p.R1747KfsTer3), с.5874T>A (p.C1958Ter) и *CHEK2* – с.1137+1G>A, с.1497dup (p.E500RfsTer33), для которых анализ *in silico* прогнозирует высокую вероятность патогенности, что указывает на потенциальное влияние этих мутаций на процессы, связанные с развитием РМЖ.

В гене *ATM* и *BRIP1* выявлены синонимичные мутации с.3576G>A(p.Lys1192=) и с.507G>A (p.Gln169=) соответственно. Анализ сайта сплайсинга и результаты предсказательных программ показали, что данные мутации имеют клиническое значение в нашем исследовании.

Гены *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2* и *CDK12* играют ключевую роль в поддержании геномной стабильности через механизмы репарации ДНК, особенно в процессе гомологичной рекомбинации, важной для точного восстановления двуцепочечных разрывов ДНК. Гены *BRCA1* и *BRCA2* участвуют в распознавании повреждений и рекрутировании гена *RAD51* для репарации, а ген *BARD1* усиливает функции гена *BRCA1*. Гены *ATM* и *CHEK2* регулируют клеточный цикл и апоптоз через сигнальные пути ATM/ATR и p53 в ответ на повреждения ДНК. Гены *BRIP1* и *PALB2* поддерживают работу комплекса BRCA1/2, а ген *CDK12* регулирует экспрессию генов, участвующих в репарации ДНК. Мутации в этих генах ослабляют репарационные процессы и повышают риск развития РМЖ.

При анализе результатов с учетом этнического происхождения пациенток с ER+PR+HER2-PMЖ с выявленными мутациями в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *CDK12* обнаружено следующее. Среди женщин русской этнической принадлежности мутация с.5266dupC в гене *BRCA1* обнаружена у 3,5% женщин. Кроме того, данный вариант также идентифицирован среди женщин татарского этнического происхождения у 3,3% женщин. Вариант с.6591_6592del в гене *BRCA2* обнаружен среди женщин башкирской этнической принадлежности (7,1%) и у 0,6% женщин русской этнической принадлежности. Мутации с.771_775del и с.8755-2A>G выявлены у 3,3% женщин татарской этнической принадлежности. Остальные герминальные мутации не пересекались между этническими группами.

Нами идентифицировано 24 варианта с неопределённым клиническим значением (VUS) у 6,78% женщин с ER+PR+HER2-PMЖ. Данные варианты с были идентифицированы в генах *ATM*, *BRCA1*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B* и *RAD54L*.

Идентификация вариантов изменения нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани женщин с серозным раком яичников

В результате секвенирования ДНК 70 образцов опухолевых блоков женщин с серозным подтипом РЯ, нами было выявлено 57 изменений нуклеотидной последовательности с различной частотой в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCL*, *PTEN*, *TP53* у 48 женщин (рисунок 5).

Данные изменения включали миссенс/нонсенс мутации, мутации сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания. Среди обнаруженных нами вариантов по результатам биоинформатической обработки данных и аннотирования мутаций с применением баз данных доля патогенных составила 47,14%, вероятно патогенных – 4,29%, доброкачественных – 2,86% и VUS – 28,57%.

В ходе исследования было обнаружено 33 патогенных варианта генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTEN*, *TP53* у 35 женщин (50%).

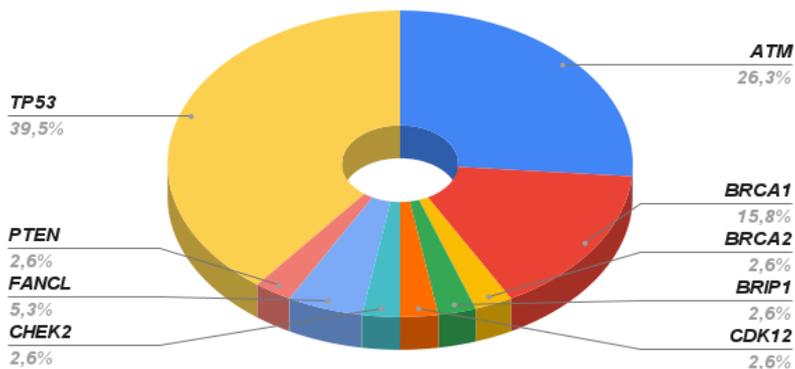


Рисунок 5 - Процентное соотношение выявленных изменений нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани пациентов с серозным типом рака яичников

Наибольшая частота была отмечена для мутации с.5266dupC (p.Q1756fsTer74) в гене *BRCA1*, которая обнаружена в 7,14% образцов опухолей. Варианты с.4035del (p.E1346KfsTer20) в гене *BRCA1* и с.743G>A (p.R248Q) в гене *TP53*, обнаруженные в 4,29% образцов опухолей. Мутации в гене *BRCA1* – с.181T>G (p.C61G) и с.5161C>T (p.Q1721Ter), а также в гене *TP53* – с.711G>A (p.M237I), с.825T>G (p.C275W) и с.844C>T (p.R282W) выявлены в 2,86% образцов опухолей. Остальные патогенные варианты идентифицированы в 1,43% образцов.

Соматические варианты генов *BRCA* выявляются в 6-8% случаев серозного РЯ высокой степени злокачественности и составляют не менее 20% случаев *BRCA*-ассоциированного рака яичника. Соматические мутации определяют характер и тактику лечения пациентов с РЯ (Talwar et al., 2022). Стоит отметить, что в нашем исследовании, наиболее частые выявленные мутации с.5266dup (p.Q1756fs), с.4035del (p.E1346KfsTer20) и с.181T>G (p.V61G) в гене *BRCA1* были также подтверждены в образцах крови этих же пациентов.

В нашем исследовании в опухолевой ткани был выявлен широкий спектр патогенных вариантов в гене *TP53*. Среди них основную часть составили миссенс – мутации, нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания. Согласно литературным данным, *TP53* является геном, в котором чаще всего обнаруживаются соматические мутации (Blandino et al., 2018). Патогенный вариант с.711G>A (p.M237I) в гене *TP53* обнаружен у двух женщин с серозным типом РЯ. Он приводит к замене метионина на изолейцин в 237-м положении белка p53. Согласно данным The IARC TP53 Database, мутации в положении 237 гена *TP53* являются клинически значимыми и часто встречаются в онкологических заболеваниях. У трех женщин в нашем исследовании обнаружен соматический вариант с.743G>A (p.R248Q) в гене *TP53*, который затрагивает одну из критически важных аминокислот в ДНК-связывающем домене белка p53, что существенно нарушает его способность связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, ответственных за контроль клеточного цикла и апоптоз. Данный вариант p.R248Q известен как "горячая точка" в гене *TP53*. Другая миссенс-мутация с.825T>G (p.C275W) в гене *TP53* была обнаружена у двух женщин с серозным РЯ, способствует неконтролируемой пролиферации клеток и развитию опухолей. У двух других женщин обнаружен соматический вариант с.844C>T (p.R282W) в гене *TP53*. Мутации в этой области существенно ослабляют способность p53 взаимодействовать с ДНК и регулировать процессы клеточного цикла и репарации ДНК.

Обнаружена мутация с.274G>T (p.A92T) в гене *PTEN* у одной женщины с серозным типом РЯ. Этот вариант затрагивает функционально важную часть белка, которая вовлечена в регуляцию клеточного роста и пролиферации через ингибирование сигнального пути PI3K/АКТ. Мутация с.274G>T находится в фосфатазном домене PTEN, который отвечает за его способность дезфосфорилировать липиды и тем самым ингибировать активность PI3K/АКТ.

Выявлены ранее не описанные патогенные варианты в гене *BRCA1*: с.3743_3752del (p.A1248VfsTer13) и с.9463_9464insG (p.F3155CfsTer13), а также в гене *TP53* - с.320dupA (p.Y107Ter).

Кроме того, в ходе исследования были обнаружены также вероятно патогенные варианты в опухолевой ткани серозного типа РЯ в генах *BRCA1*- с.728delA (p.N243fsTer8) в 2,86% образцов опухолей, с.9463_9464insG (p.F3155CfsTer13) в 1,43% образцов и *TP53* - с.418A>G (p.T140A) в 1,43% образцов.

Выявлен широкий спектр вариантов VUS в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *FANCL*, и *TP53*. Наиболее частыми среди них оказались варианты с.780б-14T>C в гене *BRCA2* и 215C>G (p.P72R) в гене *TP53*, которые были обнаружены в 4,14% образцов опухолей. Также был выявлен вариант с.4837A>G (p.S1613G) в гене *BRCA1* – в 3,8% образцов опухолей.

Идентификация герминальных мутаций у женщин с серозным подтипом рака яичников

В образцах цельной крови женщин с серозным подтипом РЯ было выявлено 51 изменение нуклеотидной последовательности с различной частотой в 11 генах (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD54L*, *PPP2R2A*) у 78/266 женщин (рисунок 6). Выявленные варианты включали миссенс/нонсенс мутации, мутации сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания. Все выявленные варианты оказались либо патогенными – 11%, либо вариантами с неопределенной клинической значимостью – 8,27%.

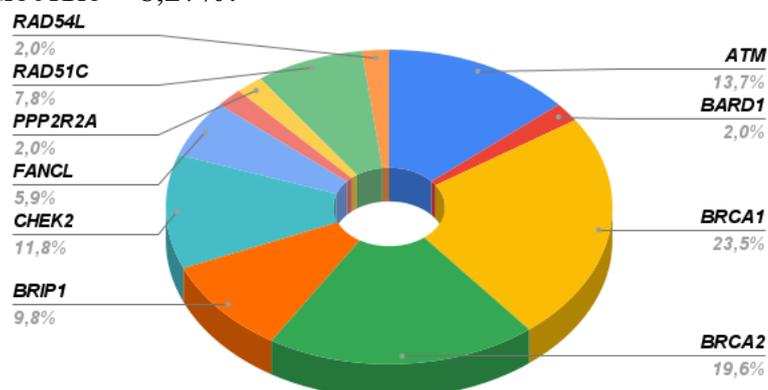


Рисунок 6 - Процентное соотношение выявленных герминальных вариантов изменения нуклеотидной последовательности у женщин с серозным типом рака яичников

Патогенные изменения были обнаружены у 59 (22,2%) пациенток русской этнической принадлежности в 7 генах: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCL* и *RAD51C*. Наиболее часто встречающейся оказалась дупликация с.5266dupC (p.Q1756fs) в гене *BRCA1*, обнаруженная у 5,26% женщин. Вторым по частоте был герминальный вариант с.5286T>G (p.Y1762Ter) в гене *BRCA2*, зарегистрированный у 1,5% женщин. Патогенные варианты с.3756_3759del (p.S1253RfsTer10), с.4035del (p.E1346KfsTer20) в гене *BRCA1*, с.4423del(p.M1475WfsTer4) и вариант с.444+1G>A в гене *CHEK2* выявлены у 1,13% женщин.

Согласно результатам ряда российских исследований, наиболее часто встречающимися патогенными вариантами в генах *BRCA1/2* при РЯ на территории Российской Федерации являются с.5266dupC, с.181T>G, с.68_69delAG, с.4035delA, с.1961delA и с.3700_3704delGТААА. Эти варианты охватывают до 70-90% всего спектра выявленных мутаций в данных генах (Бровкина и др., 2017; Бермишева, 2021; Sokolenko et al., 2020; Фаисханова, 2021; Валова, 2023). Однако, учитывая многообразный этнический состав населения Российской Федерации, спектр и частота патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* варьируются в зависимости от региона (Валова, 2023; Бермишева, 2021).

Наши данные подтверждают результаты предыдущих исследований, однако в нашем исследовании спектр патогенных вариантов в этих генах оказался шире, что свидетельствует о выявлении дополнительных герминальных вариантов, характерных для Республики Башкортостан.

Мутация с.3756_3759del (p.S1253RfsTer10) в гене *BRCA1* была обнаружена у трёх пациенток русской этнической принадлежности. Этот вариант приводит к сдвигу рамки и потере функции белка. Он описан как распространённая причина наследственного рака груди и яичников во француско-канадской популяции (Janavicius, 2010). В российской популяции вариант был обнаружен с частотой 1,8% у

пациенток с РЯ (Yanus et al., 2024) и у одной женщины с РМЖ русской этнической принадлежности (Абрамов и др., 2021).

У четырёх женщин русской этнической принадлежности была выявлена мутация с.5286T>G (p.W1762Ter) в гене *BRCA2*, вызывающая преждевременную остановку трансляции. В российской популяции этот вариант встречается у 7,1% носителей *BRCA2* и считается мутацией-основателем, возникшей около 700 лет назад (Yanus et al., 2024). В Архангельской области частота мутации составила 46,7%, что подтверждает её происхождение из этого региона. В нашем исследовании 3 из 4 пациенток с этим вариантом родились в Архангельской области, что предполагает роль генетической миграции.

Патогенный вариант с.4423del (p.M1475WfsTer4) в гене *BRCA2*, вызывающий сдвиг рамки и потерю функции белка, был выявлен у трёх пациенток русской этнической принадлежности. Этот вариант отсутствует в базах данных, таких как gnomAD, и был обнаружен у пациентов с РМЖ и РЯ в российской популяции (Sokolenko et al., 2020), но не изучался в Республике Башкортостан.

Мутации с.3847_3848del (p.V1283KfsTer2) и с.5279C>G (p.S1760Ter) в гене *BRCA2* выявлены у двух женщин русской этнической принадлежности. Вариант с.3847_3848del встречается в 0,0098% аллелей у пациентов с РМЖ и РЯ скандинавского происхождения (Hu et al., 2024). Вариант с.5279C>G создаёт преждевременный стоп-кодон, найден у пациентов с РМЖ и РЯ в южноафриканских популяциях (Combrink et al., 2021).

В гене *CHEK2* обнаружена мутация с.1465G>T (p.E489Ter) у женщины русской этнической принадлежности. Данный вариант был выявлен у 1,8% пациентов с наследственным РМЖ и РЯ из северного и центрального региона Польши (Bak et al., 2014). Эта нонсенс- мутация находится в киназном домене белка *CHEK2*. Киназный домен критически важен для фосфорилирования субстратов, участвующих в репарации ДНК и контроле клеточного цикла.

У двух пациенток русской этнической принадлежности был выявлен вариант с.507G>A (p.Q169=) в гене *BRIP1*, расположенный в экзоне 4. Замена может нарушать сплайсинг, что подтверждено исследованиями РНК. Вариант зарегистрирован в популяциях Финляндии и Польши (Bufman et al., 2024).

В гене *RAD51C* выявлена мутация с.502A>T (p.R168Ter) у двух женщин русской этнической принадлежности. Она создаёт преждевременный стоп-кодон, что приводит к нарушению синтеза белка *RAD51C*.

Проанализирован спектр вариантов с неопределённым клиническим значением, которые встречались в крови пациенток с серозным типом РЯ. Большая часть таких вариантов сосредоточена в генах *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2* и *PPP2R2A*. С наибольшей частотой выявлен вариант в гене *PPP2R2A* – у 1,13% женщин, следующие по частоте варианты с.133G>A (p.E45K) и с.143C>A (p.T48K) в гене *BRIP1* – у 0,75% женщин. Остальные варианты с неопределённым клиническим значением встретились единожды в 0,38% образцов опухолей.

Оценка герминального происхождения мутаций, выявленных при профилировании опухолевой ткани у женщин с с раком молочной железы и раком яичников

В ходе проведенного исследования была осуществлена оценка носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с различными подтипами рака молочной железы и серозным подтипом рака яичников. Для этого были проанализированы

парные образцы тканей и крови от одной и той же пациентки, что позволило определить их герминальное (наследственное) происхождение.

В исследование вошли 45 парных образцов от пациенток с РМЖ, среди которых 37 образцов принадлежали к трижды-негативному подтипу, а 8 – к гормонозависимому. Также были включены 33 парных образца от женщин с серозным подтипом РЯ. В общей сложности исследовано 79 парных образцов.

Анализ показал, что при ТНPMЖ и ER+PR+HER2-PMЖ в гене *BRCA1* как в опухолевой ткани, так и в цельной крови подтвердились патогенные варианты с.5266dupC (p.Q1756fs), с.181T>G (p.C61G) и с.3700_3704del (p.V1234fs).

При исследовании трижды-негативного РМЖ в 56% образцов крови были выявлены три типа мутаций в гене *BRCA1*: с.5266dup (p.Q1756fs) у 11 из 12 женщин, с.181T>G (p.C61G) у двух пациенток и с.3700_3704del (p.V1234fs) у одной пациентки. В гене *BRCA2* мутации герминального происхождения у этих женщин не были обнаружены.

В группе женщин с гормонозависимым РМЖ в 80% образцов крови выявлены три мутации в гене *BRCA1*: с.5266dupC (p.Q1756fs), с.181T>G (p.C61G) и с.3700_3704del (p.V1234fs) у четырех из пяти женщин. В гене *BRCA2* была выявлена одна герминальная мутация с.8478C>A (p.Y2826Ter) в 33% образцов.

При анализе серозного подтипа РЯ в 39% образцах крови выявлено три мутации в гене *BRCA1*: с.5266dup (p.Q1756fs) у пяти женщин, с.4035del (p.Glu1346LysfsTer20) и с.181T>G (p.C61G) каждая у двух женщин. Мутации герминального происхождения в гене *BRCA2* обнаружены не были.

Скрининг мутаций в гене *PIK3CA* при раке молочной железы

Мы провели скрининг мутаций в гене *PIK3CA* в 376 образцах опухолевой ткани женщин с ER+PR+HER2- РМЖ из Республики Башкортостан. Среди них 91 образец был выполнен набором theascreen® *PIK3CA* RGQ PCR Kit, включающий 11 мутаций в экзонах 7,9 и 20. Остальные образцы (285 шт.) были идентифицированы тестом cobas® *PIK3CA*, предназначенный для идентификации мутаций в экзонах 2, 5, 8, 10 и 21 гена *PIK3CA* в ДНК, полученной из ФФЗП тканей. В связи с тем, что панель генов для ПЦР-анализа была разной, анализ результатов описан отдельно по двум группам пациентов: 1 группа – 91 образец ДНК с ER+PR+HER2- РМЖ, выполненный с помощью теста theascreen® *PIK3CA* RGQ PCR Kit, 2 группа – 285 образцов ДНК, выполненные с помощью теста cobas® *PIK3CA*.

Для пациентов с мутациями в гене *PIK3CA* разработана и одобрена таргетная терапия с использованием ингибиторов PI3K, таких как алпелисиб. Этот препарат избирательно блокирует активность мутантного PI3K, снижая пролиферацию опухолевых клеток и потенциально замедляя прогрессирование болезни.

В результате исследования 1 группы пациентов всего было идентифицировано 5 патогенных вариантов в гене *PIK3CA* у 46/91 пациентов с РМЖ, что составило 50,5% опухолей. Самая частая мутация, расположенная в 9 экзоне гена *PIK3CA* – с.1624G>A (p.E542K) обнаружена в 21,98% образцов опухолей. Мутации с.3140A>G (p.H1047R) – в 14,29% образцов опухолей, с.1633G>A (p.E545K) – в 10,99% образцов опухолей. Мутация с.3140A>T (p.H1047L) обнаружена в 2,2% образцов и с.1637A>G (p.Q546R) выявлена в 1,1% образцов.

Миссенс - мутация с.1624G>A (p.E542K) является активирующей, которая приводит к лиганд-независимой активации PI3K-АКТ-mTOR-пути и увеличению пролиферации *in vitro*. Этот вариант локализуется в спиральном домене, который играет критическую роль в регулировании активности PI3K. Спиральный домен

является одной из горячих точек мутагенеза гена *PIK3CA*, и мутации в этой области часто приводят к гиперактивации PI3K-сигнального пути, что усиливает клеточную пролиферацию и выживание, способствуя опухолевому росту. Данный вариант отсутствует в общей популяции (gnomAD v.3.1.2), что указывает на то, что он не является распространенным вариантом среди других исследованных популяций.

Следующий по частоте встречаемости является мутация с.3140A>G (p.H1047R), которая находится в киназном домене 20 экзона гена *PIK3CA* и выявлена у 13 пациенток с РМЖ. Мутации в 20 экзоне могут прямо стимулировать конститутивную ферментативную активность PI3K. У двух пациенток была обнаружена миссенс - мутация с.3140A>G (p.H1047R) в 20 экзоне гена *PIK3CA*.

Мутации с.1633G>A (p.E545K) в 9 экзоне была идентифицирована у 10 женщин с РМЖ в области, кодирующей N-концевой участок хеликазного домена p110 α , который взаимодействует с p85. Этот тип мутаций увеличивает липидную активность PI3K, но не влияет на образование комплекса p85 α – p110 α .

В результате скрининга образцов ДНК опухолевой ткани 2 группы пациентов с ER+PR+HER2- РМЖ идентифицировано 7 мутаций в гене *PIK3CA* у 99/285 женщин, что составило 34,73% опухолей.

Самый частый вариант H1047X в результате одной из замен: 3140A>T, 3140A>G или 3139C>T в 20 экзоне гена обнаружен в 17,54% образцов.

Второй по частоте обнаружен вариант E545X в результате одной из замен 1624G>A, 1634A>C, 1635G>T, 1634A>G, 1633G>A 9 экзоне гена *PIK3CA*, который выявлен в 9,47% образцов с РМЖ.

У 12 пациенток (в 4,21% образцов) был идентифицирован патогенный вариант 1035T>A (N345K) в 4 экзоне гена *PIK3CA*. Данный вариант считается выраженным онкогенным вариантом и находится в каталитической субъединице C2 белка *PIK3CA*, которая характеризуется как ключевой функциональный домен. Кроме того, этот миссенс вариант приводит к автономному фосфорилированию АКТ и активации нижележащей сигнализации АКТ-mTOR.

Замены 1258T>C(C420R) в 7 экзоне и 3145G>C (G1049R) в 20 экзоне гена *PIK3CA* каждая из которых обнаружена в 1,05% образцов пациентов с РМЖ.

Вариант Q546X в 9 экзоне, приводящий к одной из замен: 1636C>G, 1636C>A, 1637A>T, 1637A>G, а также 263G>A(R88Q) в 1 экзоне гена *PIK3CA* были обнаружены у двух пациентках в 0,70% образцов. Патогенные варианты в этом экзоне оказывают влияние на функцию белка PIK3CA.

Таким образом, спектр выявленных изменений в гене *PIK3CA* ограничен каноническими «горячими точками» мутаций, при этом абсолютное большинство найденных вариантов пришлось всего на две замены: с.3140A>G (p.H1047R) и с.1624G>A (p.E542K). В результате проведенного скрининга мутаций в гене *PIK3CA* с использованием двух различных коммерческих тестов было установлено, что 38,56% женщин соответствуют критериям для назначения таргетной терапии с применением алпелисиба в сочетании с фулвестрантом. Эти данные подчеркивают важность генетического анализа для персонализированной медицины в онкологии, открывая новые возможности для эффективного лечения пациенток с гормонозависимыми формами рака молочной железы.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено 46,7% патогенных и 9,6% вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* и *TP53* в образцах опухолевой ткани 44,6% женщин с трижды

негативной формой рака молочной железы, два из которых в гене *TP53* (с.322_326del, с.709delA) ранее не были описаны. В образцах опухолевой ткани 39,1% женщин с гормонозависимым типом рака молочной железы обнаружено 72,7% патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*.

2. Идентифицировано 65,4% герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2* и *RAD51C* у 17,4% женщин с трижды негативной формой рака молочной железы, из них ранее не были описаны варианты в генах *BRCA1*(с.1430del, с.2496del, с.5159G>A, с.5566C>T), *BRCA2* (с.3023_3026del, с.476-3_476-2del) и *FANCL* (с.712_714del). У 15,4 % женщин с гормонозависимым типом рака молочной железы обнаружено 60% герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *CDK12*, среди которых ранее не описанные варианты в генах *BRCA2* (с.476-2A>T, с.5240_5243del, с.5874T>A) и *CHEK2* (с.1137+1G>A, с.1497dup).

3. Выявлено 12 мутаций в гене *PIK3CA* в опухолевой ткани женщин с гормонозависимым раком молочной железы из Республики Башкортостан, где абсолютное большинство найденных вариантов пришлось на две замены: с.3140A>G (р.His1047Arg) - в 21,98% образцов опухолей и с.1624G>A (р.Glu542Lys) - в 14,29% образцов опухолей, 38,56% женщин с мутациями в гене *PIK3CA* рекомендована оптимизация таргетной терапии.

4. Выявлено 57,9% патогенных варианта в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTEN*, *TP53* в образцах опухолевой ткани 50% женщин с серозным подтипом рака яичников, варианты в генах *TP53* (с.3743_3752del, с.9463_9464insG) и *BRCA1* (с.320dupA) не описаны ранее. У 22,2% женщин с раком яичников обнаружено 56,8% герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCL* и *RAD51C*.

5. Созданы две базы данных по спектру и частотам выявленных соматических и герминальных вариантов в генах системы репарации ДНК у женщин с раком молочной железы и раком яичников из Республики Башкортостан с учетом формы заболевания и типа опухоли.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ, ВХОДЯЩИХ В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК МОН РФ

1. Кагирова Э.М., Рахимов Р.Р., Султанбаев А.В., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р. Поиск патогенных изменений в гене *PIK3CA* у женщин с HR+/HER- подтипом рака молочной железы из Республики Башкортостан // Медицинская генетика. - 2022. - Т. 21. № 9. - С. 52-55. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.09.52-55> (ВАК, RSCI)
2. Кагирова Э.М., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р. Диагностика и лечение рака яичников в свете современных молекулярно-генетических достижений // Сибирский онкологический журнал. - 2023. - Т. 22. № 5. - С. 118-133. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-118-133. (ВАК, RSCI, SCOPUS).
3. Миннихметов И.Р., Кагирова Э.М., Машков О.И., Хусаинова Р.И. Поиск патогенных изменений в генах *BRCA1/2* у пациентов с раком молочной железы и яичников с использованием технологии массового параллельного секвенирования // Вопросы онкологии. - 2022. - Т. 68. № 1. - С. 48-54. DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-1-48-54 (ВАК, RSCI, SCOPUS).

Результаты интеллектуальной деятельности зарегистрированные в базах данных:

1. Спектр герминальных патогенных вариантов генов репарации (homologous recombination repair - HRR) у женщин с трижды негативным раком молочной железы. Свидетельство о регистрации № 2024623071 от 12.07.2024 г.
2. Спектр патогенных генетических вариантов у пациентов с серозным типом рака яичников. Свидетельство о регистрации № 2024624198 от 26.09.2024г

Другие публикации сборниках материалов конференций

1. **Кагирова Э.М.,** Машков О.И., Литвинов С.С., Султанбаев А.В., Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р. Анализ генов *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с раком яичников из Республики Башкортостан с применением технологии массового параллельного секвенирования // Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11. № 3S1. - С. 90.
2. **Кагирова Э.М.,** Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р. Идентификация редких патогенных мутаций при наследственном раке яичников // Эндокринная хирургия. - 2023. - Т. 17. № 4. - С. 42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12865>
3. **Кагирова Э.М.,** Машков О.И., Литвинов С.С., Султанбаев А.В., Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р. Анализ генов *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с раком яичников из Республики Башкортостан с применением технологии массового параллельного секвенирования // Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11. № 3S1. - С. 90.
4. **Кагирова Э.М.,** Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р. Спектр и частота соматических мутаций в гене *PIK3CA* у пациенток с люминальным А подтипом рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2023. - Т. 69. № 3S. - С. 122-123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- РМЖ – Рак молочной железы
РЯ – Рак яичников
ТНРМЖ – Трижды-негативный рак молочной железы
ГР+ HER2-РМЖ – Гормонозависимый рак молочной железы
ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
ПЦР – Полимеразная цепная реакция
NGS – Next generation sequencing (секвенирование следующего поколения)
ФФЗП – Фиксированная в формалине и заключённая в парафин
ИГХ – Иммуногистохимия
VUS – Variant of uncertain significance (варианты с неопределённым клиническим значением)