

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)**

**Институт биохимии и генетики - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(ИБГ УФИЦ РАН)**

На правах рукописи

НИЗАМОВА АЙГУЛЬ РИНАТОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ**

1.5.7. - Генетика

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа – 2024

Работа выполнена в Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Кандидат биологических наук
Гималова Галя Фуатовна

Рецензенты:

Бермишева Марина Алексеевна
доктор биологических наук, в.н.с.

Викторова Татьяна Викторовна
доктор биологических наук, профессор
Заведующая кафедрой биологии ФГБОУ
ВО БГМУ Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Рак легких (РЛ) – главная причина смертности от рака в мире. Пятилетняя выживаемость при РЛ составляет всего 15%, и один только РЛ является причиной большего числа смертей каждый год, чем рак поджелудочной железы и желудка вместе взятые. В 2022 году было зарегистрировано около 2,5 миллионов новых случаев РЛ, что составляет 12,4% всех случаев рака в мире. В этот же год от РЛ умерло примерно 1,8 миллиона человек (18,7% смертей от рака) (Bray et al., 2024). Каждый год в России РЛ диагностируют примерно у 60 тысяч человек. В частности, в 2022 году сообщалось о 57421 случае РЛ, из них 43907 (76,5%) у мужчин и 13514 (23,5%) у женщин. В этом же году в России от РЛ умерло 46443 человека, средний возраст умерших составил 67,2 года (Каприн, 2023).

В зависимости от типа клеток, составляющих опухоль, РЛ подразделяется на две основные формы: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Преобладающее большинство случаев РЛ представлено НМРЛ, который, в свою очередь, делится на подтипы, включающие аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак (Kamangar, 2006). МРЛ, составляющий около 15% всех случаев РЛ, характеризуется уникальными нейроэндокринными свойствами (van Meerbeeck, 2011). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения за 2004 год, МРЛ является одной из нейроэндокринных опухолей легкого. Эта группа, которая составляет около трети всех опухолей легкого, включает в себя типичные карциноиды низкой степени злокачественности, атипичные карциноиды промежуточной степени злокачественности и два типа опухолей высокой степени злокачественности: МРЛ и крупноклеточную нейроэндокринную карциному (Linnoila, 2006).

В дополнение к морфологическим и гистологическим различиям, подтипы РЛ имеют также различные картины прогрессирования заболевания, при этом МРЛ демонстрирует самый быстрый рост и тенденцию метастазировать в отдаленные части тела на ранней стадии заболевания (Jackman, 2005). После диагностики МРЛ чаще всего подразделяют на две стадии: локализованную и распространенную, что зависит от отсутствия или наличия отдаленных метастазов (Mücke, 2002). У приблизительно двух третей всех пациентов МРЛ диагностируют на распространенной стадии с метастазами, обычно наблюдаемыми в контралатеральном легком, печени, головном мозге и костях (Kalemkerian, 2013).

Главным фактором риска развития МРЛ является курение (Rudin, 2021). Известно, что табачный дым содержит канцерогены, воздействие которых на клетки легкого человека приводит к накоплению мутаций в генетическом материале этих клеток, что в дальнейшем может способствовать началу роста опухоли.

Степень разработанности темы

Молекулярные основы патогенеза МРЛ изучаются учеными из различных стран, однако необходимо отметить, что в отличие от НМРЛ, потенциально нацеливаемые онкогенные драйвер-мутации для МРЛ до сих пор не найдены (Pillai, Owonikoko, 2014). В России рядом групп авторов (Анедченко Е. А. (Анедченко, 2008), Чижиковым В. В. (Чижиков, 2001), Гервас П. А. (Гервас, 2007), Степановой Е. В. (Степанова, 2001), Шикеевой А. А. (Шикеева, 2014), Моисеенко Ф. В. (Моисеенко, 2009)) проведены комплексные генетические исследования НМРЛ, однако работы по поиску молекулярных причин развития МРЛ в нашей стране находятся в начальной стадии, а в РБ ранее не проводились. В связи с вышеизложенным, изучение МРЛ как наиболее агрессивного подтипа РЛ представляется в настоящее время актуальным.

Цель исследования:

Поиск генетических факторов риска развития мелкоклеточного рака легких у больных из Республики Башкортостан.

Задачи:

1. Провести поиск мутаций в генах-супрессорах роста опухоли *RBI* и *TP53* в образцах ДНК, выделенных из опухолевой ткани легких больных мелкоклеточным раком легких;
2. Провести анализ мутаций в генах *BRAF*, *EGFR*, *KRAS*, *PIK3CA* у больных с мелкоклеточным раком легких;
3. Провести анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфных вариантов в генах биогенеза и предшественников микроРНК с риском развития мелкоклеточного рака легких;
4. Провести анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК с целевой мРНК, в регуляторной области микроРНК с риском развития мелкоклеточного рака легких.

Научная новизна. Впервые проведено молекулярно-генетическое исследование мелкоклеточного рака легких у индивидов из Республики Башкортостан с учетом их этнической принадлежности. При поиске изменений нуклеотидной последовательности генов *RBI* и *TP53* у больных мелкоклеточным раком легких патогенных вариантов в исследованных экзонах не обнаружено. Впервые был проведен анализ мутаций в генах, являющихся маркерами риска развития немелкоклеточного рака легких, у больных мелкоклеточным раком легких. Установлены частоты встречаемости соматических мутаций в генах *EGFR*, *PIK3CA*, *BRAF* и *KRAS* в группе больных мелкоклеточным раком легких, проживающих в Республике Башкортостан. Выполнен анализ ассоциации полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК, в регуляторной области микроРНК, в генах биогенеза и предшественников микроРНК с риском развития мелкоклеточного рака легких. Выявлены новые маркеры риска развития мелкоклеточного рака легких у индивидов русской этнической принадлежности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты вносят значительный вклад в расширение понимания генетических механизмов, лежащих в основе развития МРЛ. Результаты данного исследования могут быть включены в специализированные курсы, читаемые на биологических факультетах, в медицинских образовательных учреждениях, а также в рамках программ повышения квалификации медицинского персонала.

Методология и методы исследования. Работа выполнена при использовании современных методов исследования: выделение геномной ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции, выделение ДНК из образцов тканей, фиксированных формалином и залитых в парафин, с использованием микроцентрифужных колонок, полимеразная цепная реакция синтеза ДНК (ПЦР), полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с полуколичественным определением доли мутантных аллелей, Tetra-primer аллель-специфичная ПЦР, анализ кривых плавления с высокой разрешающей способностью, секвенирование по Сенгеру.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота соматических мутаций E545K и H1047Y в гене *PIK3CA* у больных МРЛ из Республики Башкортостан составила 10%.

2. Выявлена ассоциация генотипа *GG* и аллеля *G* полиморфного локуса rs3660 гена *KRT81* с риском развития МРЛ.

3. Выявлена ассоциация генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфного локуса rs12740674 в интроне гена *GNG12-AS1* с риском развития МРЛ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов подтверждается проведением исследования на репрезентативных выборках с использованием современного высокотехнологичного оборудования, применением адекватных методов и подходов молекулярно-генетического анализа и статистической обработки данных. Результаты исследования апробированы на всероссийских и международных конференциях, таких как VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ (Санкт-Петербург, 2019), Международная конференция ESHG (онлайн-конференция, 2021), Всероссийская научно-практическая конференция (с международным участием) Естественно-научное образование в XXI веке (Уфа, 2021), XIII Международная школы-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании: спутник Международной научной конференции "Уфимская осенняя математическая школа-2022" (Уфа, 2022).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования. В исследовании использовались образцы архивного патоморфологического материала (парафиновых блоков, содержащих опухолевую ткань), полученного от 100 больных, проходивших лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (РКОД) г.Уфы в период с 2016 по 2022 гг. включительно. У всех больных диагноз «мелкоклеточный рак легкого» был клинически и гистологически верифицирован. Взятие образцов проводилось сотрудниками РКОД в соответствии с этическими стандартами биоэтического комитета, разработанными Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». У всех индивидов образцы тканей легкого были получены с их информированного согласия. Диагноз был поставлен на основании данных клинического и гистологического обследования.

Средний возраст больных МРЛ составил 59,9 лет (от 43 до 80 лет на момент постановки диагноза). Наибольшее количество диагнозов «мелкоклеточный рак легкого», поставленных впервые, приходилось на возрастную группу 59-67 лет. Исследованная группа включала 94 (94%) мужчин и 6 (6%) женщин (Рисунок 1). Этнический состав группы больных МРЛ следующий: 48% - русские, 27% - татары, 20% - башкиры, 5% - метисы.

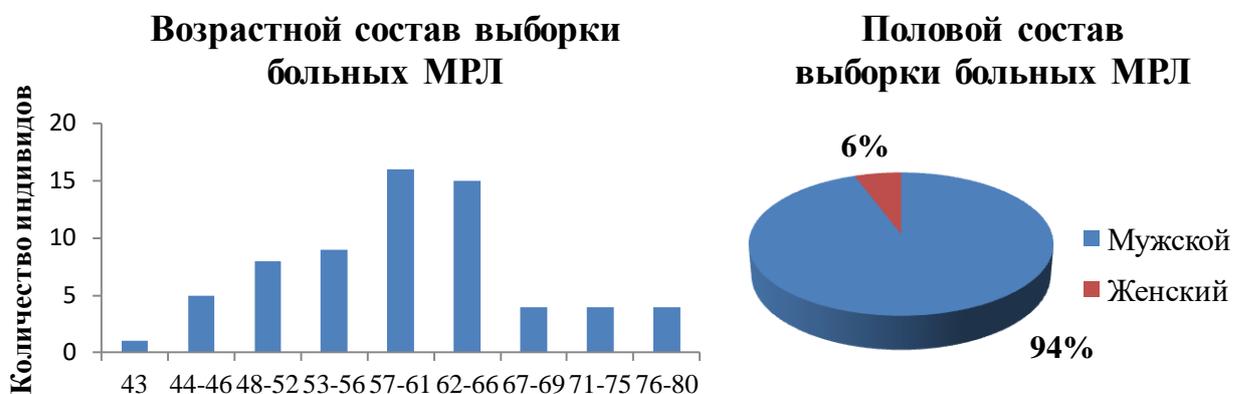


Рисунок 1. Возрастной и половой состав выборки больных мелкоклеточным раком легких

В контрольную выборку, сформированную из неродственных жителей Республики Башкортостан без ЗНО на момент взятия крови, вошли 104 индивида, сопоставимые с группой больных МРЛ по полу, этнической принадлежности и возрасту. Контрольная группа состояла из 99 (95%) мужчин и 5 (5%) женщин. Средний возраст – 60,4 года. Большая часть выборки представлена русскими – 49%, на долю татар, башкир и метисов приходится 31%, 12% и 8% соответственно.

От всех индивидов, участвующих в исследовании, было получено информированное согласие на проведение молекулярно-генетического анализа. Представленная научно-квалификационная работа одобрена Комитетом по биомедицинской этике ИБГ УФИЦ РАН.

Методы исследования. Геномную ДНК из периферической венозной крови индивидов из контрольной выборки выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции по Мэтью (Mathew, 1984). ДНК из образцов опухолевой ткани была выделена с использованием набора GeneRead DNA FFPE Kit (QIAGEN). Поиск мутаций в генах *RBI* и *TP53* осуществлялся методами полимеразной цепной реакции, электрофореза в полиакриламидном геле, анализа кривых плавления с высокой разрешающей способностью и секвенирования по Сенгеру. Скрининг на наличие мутаций в генах *BRAF*, *EGFR*, *KRAS*, *PIK3CA* у больных с МРЛ проводился с помощью ПЦР в режиме реального времени с полуколичественным определением доли мутантных аллелей. Генотипирование полиморфных локусов выполнено методами Tetra-primer аллель-специфичной ПЦР и электрофореза в полиакриламидном геле. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ MS Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего исследования проведен анализ генетических факторов, лежащих в основе развития МРЛ у больных, проживающих в Республике Башкортостан. Для анализа использовались образцы ДНК, полученные из опухолевой ткани легких больных МРЛ. Проведен поиск мутаций в генах-супрессорах опухолей *RBI* и *TP53*. Исследованы мутации в генах *BRAF*, *EGFR*, *KRAS*, *PIK3CA*, распространенные у больных с немелкоклеточным типом рака легких. Проведен анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфных вариантов в генах биогенеза и предшественников микроРНК и в сайтах связывания микроРНК с целевой мРНК, в регуляторной области микроРНК с риском развития МРЛ.

Предполагается, что вероятной движущей силой развития опухоли являются мутации онкогенов и опухолевых супрессоров. Проведенные геномные исследования показывают, что МРЛ характеризуется чрезвычайно высокой частотой инсерций и делеций. Кроме того, этот рак имеет одну из самых высоких частот мутаций в генах *TP53* и *RBI*, которая связана с воздействием мутагенов в табачном дыме (Toyooka et al., 2003).

Данные по секвенированию всего генома свидетельствуют о биаллельной потере *TP53* и *RBI* при МРЛ приблизительно в 90% случаев (George et al., 2015, Peifer et al., 2012).

Нами проведен поиск мутаций методом анализа кривой плавления в 5, 6, 7 и 8 экзонах гена *TP53*. Известно, что мутации в данных локусах приводят к утрате белком p53 своей активности. В

исследованных экзонах изменения в кривых плавления были обнаружены в пяти образцах (Рисунок 2).

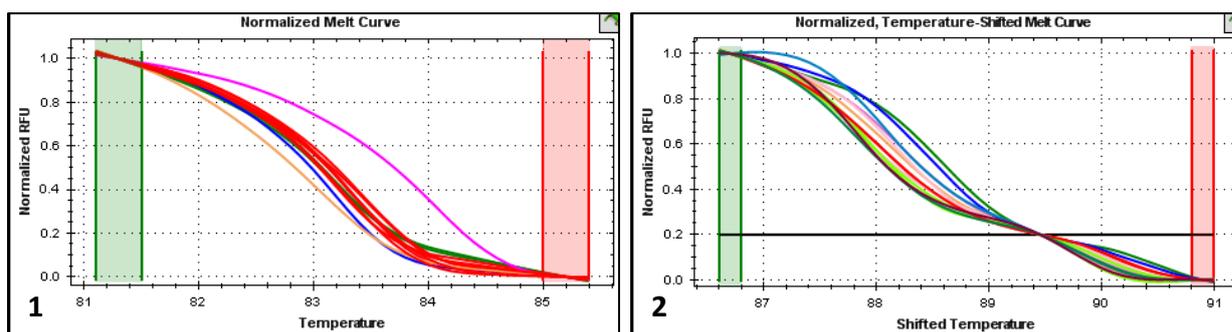


Рисунок 2. Нормализованные кривые плавления ПЦР-ампликонов 6 экзона (1) и 7-8 экзонов (2) гена *TP53*

В дальнейшем было проведено секвенирование по Сэнгеру образцов с изменениями в кривых плавления. Патогенных вариантов в исследуемых локусах не было выявлено. Выявлены полиморфные варианты, не приводящие к изменению функциональной значимости белка (rs1614984, rs879254030, rs2072741535).

Далее был проведен поиск мутаций в гене ретинобластомы *RBI*. Белок RB1 относится к ключевым регуляторам клеточного цикла: он подавляет переход клеток из фазы G1 в фазу S. Другая его функция заключается в стимулировании клеточной дифференцировки. В исследованной выборке изменения в кривых плавления были обнаружены у десяти образцов в экзонах 13 и 19 гена (Рисунок 3).

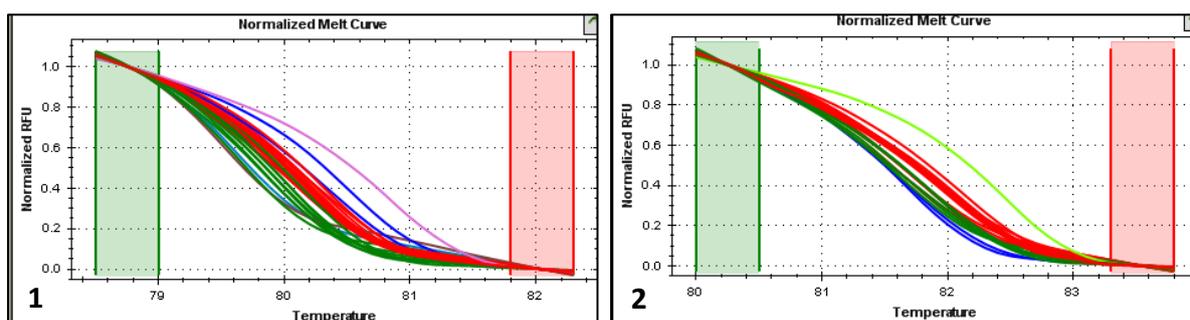


Рисунок 3. Нормализованные кривые плавления ПЦР-ампликонов 13 экзона (1) и 19 экзона (2) гена *RBI*

В дальнейшем было проведено секвенирование по Сэнгеру образцов с изменениями в кривых плавления. Патогенных вариантов в исследуемых локусах не было выявлено. Обнаружены полиморфные варианты, не приводящие к изменению функциональной значимости белка (rs886050265, rs1055176035, rs1369823342, rs2854351, rs878853948).

Помимо МРЛ, возникающего *de novo*, существует трансформированный МРЛ, который имеет сходные особенности патологической морфологии, молекулярные характеристики, клинические проявления и лекарственную чувствительность. Однако МРЛ *de novo* и трансформированный МРЛ имеют разный патогенез и микроокружение опухоли. Данный процесс рассматривается как один из механизмов развития резистентности аденокарцином. Кроме того, есть ряд исследований, описывающих опухоли с комбинированной гистологией – МРЛ с областями морфологических компонентов НМРЛ. Чаще всего такой тип МРЛ встречается у пациентов с большим стажем курения, старше 60 лет, и, как правило, МРЛ в данном случае сочетается с аденокарциномой. Комбинированный МРЛ составляет 1-3% всех МРЛ. В таких трансформированных или комбинированных опухолях выявляется специфический профиль мутаций, характерный в большей степени для НМРЛ. И выявлять их необходимо, поскольку это может влиять на рекомендации по терапии опухоли. В данной работе проведен анализ мутаций в генах *PIK3CA*, *KRAS*, *EGFR* и *BRAF*.

В гене *PIK3CA* исследованы соматические мутации E545X (E545A, E545G, E545K), локализованные в 9-м экзоне, и H1047X (H1047L, H1047R, H1047Y), 20-й экзон, ассоциированные с чувствительностью к ингибиторам PI3K и ингибиторам тирозинкиназы.

Мутация E545 гена *PIK3CA* обнаружена у 5 больных в гетерозиготном состоянии, мутация H1047X выявлена у двоих больных.

Проведено определение соматических мутаций в 12, 13 кодонах 2 экзона и 61 кодоне 3 экзона гена *KRAS*, ассоциированных с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста. У одного больного в третьем экзоне гена *KRAS* выявлена соматическая миссенс-мутация NM_004985.5(*KRAS*): c.181C>A (p.Gln61Lys) (Q61K), rs121913238, зарегистрированная в международных базах Ensembl, ClinVar, Cosmic как патогенный и вероятно патогенный клинически значимый вариант, ассоциированная с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста.

Также проведен анализ соматических мутаций, ассоциированных с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы, в 18-м (G719X), 19-м (Ins19ex, Del19ex), 20-м (T790M, Ins20ex, S768I) и 21-м (L861Q, L858R) экзонах гена *EGFR*, мутации не обнаружены.

В гене *BRAF* проведено исследование мутации V600, локализованной в 15 экзоне и ассоциированной с чувствительностью к ингибиторам серин-треониновых протеинкиназ, однако в исследованной группе больных данной мутации не выявлено.

Таким образом, в выборке больных МРЛ выявлено 2 носителя мутации H1047X гена *PIK3CA* и 5 носителей мутации E545 гена *PIK3CA*, один из которых также является носителем мутации Q61K в гене *KRAS*. Суммарная частота мутаций в гене *PIK3CA* составила 10%, что согласуется с данными литературы.

Наряду с генетическими факторами, значительная роль в развитии онкопатологии сегодня отводится и эпигенетическим изменениям. В частности, интересным открытием стало изучение роли микроРНК в регуляции экспрессии генов (Lopez-Camarillo et al., 2012). МикроРНК контролируют различные процессы в клетке, и пониженная либо повышенная экспрессия ряда микроРНК снижает либо повышает функциональную активность соответствующих генов. Одновременно локусы микроРНК часто соответствуют геномным областям, которые обычно амплифицируются или делецируются при раковых заболеваниях (Brennecke et al., 2003, Gaur et al., 2007). Нами проведен анализ ассоциации с развитием МРЛ полиморфных локусов rs12740674 в интроне гена *GNG12-AS1*, rs3660 в 3'UTR гена *KRT81*, rs11614913 в гене *MIR196A2* и rs2910164 в гене *MIR146A*. В результате исследования выявлена ассоциация генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфного локуса rs12740674 в интроне гена *GNG12-AS1* с риском развития МРЛ. Кроме того, выявлена ассоциация генотипа *GG* и аллеля *G* полиморфного локуса rs3660 в 3'UTR гена *KRT81* с риском развития МРЛ у русских. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов rs11614913 в гене *MIR196A2* и rs2910164 в гене *MIR146A* между группами больных МРЛ и контроля не обнаружено.

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимости в развитии МРЛ мутаций в генах *PIK3CA* и *KRAS*, а также демонстрируют наличие ассоциаций с риском данной онкопатологии полиморфных локусов в сайтах связывания и генах биогенеза микроРНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного исследования проведен анализ генетических факторов, лежащих в основе развития МРЛ у больных, проживающих в Республике Башкортостан. Для анализа использовались образцы ДНК, полученные из опухолевой ткани легких больных МРЛ. Проведен поиск мутаций в генах-супрессорах опухолей *RBI* и *TP53*. В экзонах 5-8 гена *TP53* проведен поиск мутаций методом анализа кривой плавления. Известно, что мутации в данных локусах приводят к утрате белком p53 своей активности. Исследуемый ген *TP53* расположен на хромосоме 17p13.1 и кодирует многофункциональный специфичный для последовательности ДНК ядерный фосфопротеин, важный для поддержания целостности генома. Если в ходе репарации повреждение ДНК не было исправлено, этот белок, именуемый p53, ингибирует переход от фазы G1 к S-фазе клеточного цикла и запускает апоптоз. В исследованных экзонах гена *TP53* изменения в кривых плавления были обнаружены в пяти образцах. В дальнейшем было проведено секвенирование по Сэнгеру образцов с изменениями в кривых плавления. Патогенных вариантов в исследуемых локусах не было выявлено. Выявлены полиморфные варианты, не приводящие к изменению функциональной значимости белка (rs1614984, rs879254030, rs2072741535).

Далее был проведен поиск мутаций в гене ретинобластомы *RBI*. Белок RB1 относится к ключевым регуляторам клеточного цикла: он подавляет переход клеток из фазы G1 в фазу S. Другая его функция заключается в стимулировании клеточной дифференцировки. В исследованной выборке изменения в кривых плавления были обнаружены у десяти образцов в экзонах 13 и 19 гена. В дальнейшем было проведено секвенирование по Сэнгеру образцов с изменениями в кривых плавления. Патогенных вариантов в исследуемых локусах не было выявлено. Обнаружены полиморфные варианты, не приводящие к изменению функциональной значимости белка (rs886050265, rs1055176035, rs1369823342, rs2854351, rs878853948).

На следующем этапе исследования проводился скрининг на наличие мутаций в генах *BRAF*, *EGFR*, *KRAS*, *PIK3CA* у больных с МРЛ с помощью ПЦР в режиме реального времени с полуколичественным определением доли мутантных аллелей. В гене *PIK3CA* исследованы соматические мутации E545X (E545A, E545G, E545K), локализованные в 9-м экзоне, и H1047X (H1047L, H1047R, H1047Y), 20-й экзон, ассоциированные с чувствительностью к ингибиторам PI3K и ингибиторам тирозинкиназы. Мутация E545 гена *PIK3CA* обнаружена у 5 больных в гетерозиготном состоянии, мутация H1047X выявлена у двоих больных.

Кроме того, проведено определение мутаций в 12, 13 кодонах 2 экзона и 61 кодоне 3 экзона гена *KRAS*, ассоциированных с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста. У одного больного МРЛ в третьем экзоне гена *KRAS* выявлена соматическая миссенс-мутация NM_004985.5(*KRAS*): c.181C>A (p.Gln61Lys) (Q61K), rs121913238, зарегистрированная в международных базах Ensembl, ClinVar, Cosmic как патогенный и вероятно патогенный клинически значимый вариант, ассоциированная с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста.

Также проведен анализ соматических мутаций, ассоциированных с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы, в 18-м (G719X), 19-м (Ins19ex, Del19ex), 20-м (T790M, Ins20ex, S768I) и 21-м (L861Q, L858R) экзонах гена *EGFR*, мутации не обнаружены.

В гене *BRAF* проведено исследование мутации V600, локализованной в 15 экзоне и ассоциированной с чувствительностью к ингибиторам серин-треониновых протеинкиназ, однако в исследованной группе больных данной мутации не выявлено.

Таким образом, в выборке больных МРЛ выявлено 2 носителя мутации H1047X гена *PIK3CA* и 5 носителей мутации E545 гена *PIK3CA*, один из которых также является носителем мутации Q61K в гене *KRAS*. Суммарная частота мутаций в гене *PIK3CA* составила 10%, что согласуется с данными литературы.

На заключительном этапе исследования проведен анализ ассоциации с развитием МРЛ полиморфных локусов rs12740674 в интроне гена *GNG12-AS1*, rs3660 в 3'UTR гена *KRT81*, rs11614913 в гене *MIR196A2* и rs2910164 в гене *MIR146A*. В результате исследования выявлена

ассоциация генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфного локуса rs12740674 в интроне гена *GNG12-AS1* с риском развития МРЛ. Кроме того, выявлена ассоциация генотипа *GG* и аллеля *G* полиморфного локуса rs3660 в 3'UTR гена *KRT81* с риском развития МРЛ у русских. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов rs11614913 в гене *MIR196A2* и rs2910164 в гене *MIR146A* между группами больных МРЛ и контроля не обнаружено.

Полученные результаты представляют значительный интерес для понимания генетических механизмов развития МРЛ и могут использоваться для таргетной терапии пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Патогенных вариантов в экзонах 6-8 гена *TP53*, в экзонах 1-27 гена *RBI* в исследованных образцах ДНК опухолевой ткани больных МРЛ не обнаружено.
2. Соматические мутации E545K в девятом экзоне и H1047Y в двадцатом экзоне гена *PIK3CA* выявлены у больных МРЛ с частотами 4% и 1% соответственно. Соматическая миссенс-мутация Q61K в 61 кодоне третьего экзона гена *KRAS* встречается у 1% больных МРЛ. В исследованной выборке больных МРЛ соматические мутации в генах *BRAF* и *EGFR* не выявлены.
3. Выявлена ассоциация генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфного локуса rs 12740674 в интроне гена *GNG12-AS1* с риском развития МРЛ.
4. Выявлена ассоциация генотипа *GG* и аллеля *G* полиморфного локуса rs3660 в 3'UTR гена *KRT81* с риском развития МРЛ у русских.
5. Не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов rs11614913 в гене *MIR196A2* и rs2910164 в гене *MIR146A* между группами больных МРЛ и контроля.

Статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Низамова, А. Р. Роль метилирования ДНК при раке легкого (обзор) / А. Р. Низамова, Г. Ф. Гималова, Э. К. Хуснутдинова // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 293-311. – DOI 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-1.
2. Non-Coding RNAs as Key Regulators in Lung Cancer / I. Gilyazova, G. Gimalova, A. Nizamova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 1. – P. 560. – DOI 10.3390/ijms25010560.
3. Низамова, А. Р. Частота соматических мутаций в генах *PIK3CA* и *KRAS* у больных мелкоклеточным раком легкого из Республики Башкортостан / А. Р. Низамова, Г. Ф. Гималова, Л. Н. Любченко, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2024. – Т. 23, №12. (принята в печать)

Публикации в других изданиях:

4. Гималова, Г. Ф. Поиск мутаций в генах супрессоров опухолевого роста у больных мелкоклеточным раком легкого из Республики Башкортостан / Г. Ф. Гималова, З. С. Абдуллин, А. Р. Низамова [и др.] // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы : Сборник тезисов Международного Конгресса, Санкт-Петербург, 18–22 июня 2019 года. – Санкт-Петербург: ООО "Издательство ВВМ", 2019. – С. 795.
5. Анализ мутаций гена СНЕК2 у больных мелкоклеточным раком легкого / А. Р. Низамова, Г. Ф. Гималова, З. С. Абдуллин, Э. К. Хуснутдинова // Естественно-научное образование в XXI веке : Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием), Уфа, 14 мая 2021 года / Отв. редактор А.В. Янгиров. – Уфа: государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования Институт развития образования Республики Башкортостан, 2021. – С. 146-151.
6. Nizamova A., Gimalova G., Abdullin Z., Khusnutdinova E. The analysis of СНЕК2 gene mutation in small cell lung cancer // European Respiratory Journal. – 2021. – V. 58. – S. 65. – P. PA662. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA662
7. Мутация С.1100delc гена СНЕК2 у больных мелкоклеточным раком легкого из Республики Башкортостан / А. Р. Низамова, Г. Ф. Гималова, З. С. Абдуллин, Э. К. Хуснутдинова // Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании: спутник Международной научной конференции "Уфимская осенняя математическая школа-2022" : Тезисы докладов XIII Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 50-летию образования математического и физического факультетов БашГУ, Уфа, 21–22 октября 2022 года / Отв. редактор Л.А. Габдрахманова. – Уфа: Башкирский государственный университет, 2022. – С. 287-289. – DOI 10.33184/fmpve2022-2022-10-19.212.