

ПОЛНОЭКЗОМНОЕ И ТРАНСКРИПТОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ЛЕГКОГО С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© Д.В. Луппов, А.А. Моисеев, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Генетическое и транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются короткие нуклеотидные замены в белок-кодирующих генах, генные амплификации и делеции, статус микросателлитной нестабильности, мутационная нагрузка опухоли, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется наличие фармакогенетических вариантов, связанных с особенностями метаболизма противоопухолевых препаратов. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей-мишеней свыше 170 целевых противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец нейроэндокринного рака легкого получили в виде парафинизированного блока ткани во время хирургической операции. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения генетического и транскриптомного профилей опухоли с помощью, соответственно, РНК-секвенирования и полноэкзомного секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК и целевого обогащения экзомных последовательностей гибридным методом. Анализ генетических профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (OncoBox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний OncoBox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования в образце пациента (мужчина, возраст 73 года; содержание опухолевых клеток в образце 85%) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BAR1*, *BRI1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *NRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *KRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *BRAF* (кодон 600), *KIT* (*D816V*), *BRCA1* (мутации, нарушающие функцию белка), *BRCA2* (мутации, нарушающие функцию белка), *EGFR* (делеции в 19 экзоне, замены *L858R* и *T790M*), *PIK3CA* (кодоны 420, 542, 546, 1047), *ERBB2* (амплификация), в том числе в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Найдена мутация в гене *EGFR* (замена *P1090S*). Данная мутация является заменой в 27 экзоне гена *EGFR*. Связь данной мутации с эффективностью таргетных препаратов в настоящее время в научной литературе не описана. Однако данная мутация потенциально может приводить к таким же последствиям, как и делеции в 19 экзоне, а также замены *L858R* и *T790M*, а именно — к более высокой эффективности *EGFR*-ингибиторов. Ранее в доклинических исследованиях было показано, что мутации, нарушающие функцию белка в экзонах 25–28 гена *EGFR* приводят к большей чувствительности опухолевых клеток к ингибиторам *EGFR*. Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 10,3 на 1 миллион пар оснований (высокий уровень), микросателлитный статус — стабильный. Химерных онкогенов обнаружено не было. *PD-L1* статус — отрицательный. Уровень экспрессии *PD-1* и *PD-L1* существенно ниже медианы для рака легкого. Уровень экспрессии *CTLA4* близок к максимальному, наблюдаемому для рака легкого, и соответствует уровню топ-95%. Амплификации 149 генов-мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружена мутация в гене *TP53*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами, одобренными для данной нозологии — доцетаксел и паклитаксел (повышенная экспрессия генов *TUBB*, *TUBB2A*, *TUBB2B*, *TUBB4A*, *TUBB4B*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была назначена комбинированная терапия препаратами доцетаксел, внесенным в клинические рекомендации для соответствующей нозологии, и сочетанное проведение анти-*CTLA4*-иммунотерапии ипелимумабом и анти-*PD-1*-иммунотерапии ниволумабом, отобранное на основании экспрессии молекулярных маркеров в исследуемой опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Луппов Д.В., Моисеев А.А., Буздин А.А. Полноэкзомное и транскриптомное профилирование образца ткани нейроэндокринного рака легкого с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 30. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12853>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lupov DV, Moiseev AA, Buzdin AA. Full-exome and transcriptional profiling of a tissue sample of neuroendocrine lung cancer in order to clarify the diagnosis and select options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):30. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12853>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(4):30

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12853>

Endocrine surgery. 2023;17(4):30

