

ISSN: 2313-805X (Print)
ISSN: 2413-3787 (Online)

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ



МАТЕРИАЛЫ

*II Всероссийской конференции
по молекулярной онкологии*

6–8 декабря 2016 г., Москва

ТОМ 3 № 4
2016

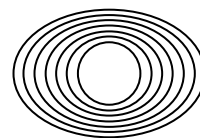


С 2014 г. журнал «Успехи молекулярной онкологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ



Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Российский онкологический
научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Красильников Михаил Александрович, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зборовская Ирина Борисовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Якубовская Марианна Геннадиевна, д.м.н., заведующая отделом химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гудкова Маргарита Владимировна, к.б.н., ученый секретарь НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

4 ТОМ 3
'16

Учредители:

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»,
Минздрава России;
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:

adv.mol.onc@ronc.ru

*Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Корректор В.А. Наумкина, В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru*

*Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru*

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору*

*в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(ПИ № ФС77-57560 от 08.04.2014 г.)*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Успехи молекулярной
онкологии» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN: 2313-805X (Print)
ISSN: 2413-3787 (Online)

Успехи молекулярной онкологии.
2016. Том 3. № 4. 1–138

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93562
Отпечатано в типографии

ООО «Медиакопир»
Тираж 1000 экз.

их площади и адгезии, значительным снижением скорости и плотности роста, ингибированием миграционной активности, угнетением роста в агаре. Трансдукция опухолевых клеток геном ИФН- β приводит к быстрому увеличению ядерной экспрессии белков-онкосупрессоров p19ARF, p21WAF, увеличению цитоплазматической экспрессии E-кадгерина и ингибированию экспрессии в клетках LL транскрипционных факторов Twist и Slug, ассоциированных с ЭМП. В клетках меланомы уровень экспрессии белков Twist и Slug не изменяется, но резко снижается экспрессия N-кадгерина. Трансдукция клеток LL и MM-4 pBB/ИФН оказывает также значительное генотоксическое действие на клетки.

Выводы. Клетки LL и MM-4, трансдуцированные бакуловирусом с геном ИФН- β , в значительной мере теряют способность индуцировать опухоли и метастазы у животных *in vivo*. Важно, что внутривенное введение pBB/ИФН также подавляет рост индуцированных метастазов в легких животных.

Мутации гена *VHL* в светлоклеточном раке почки

Н.Н. Мазуренко, И.В. Цыганова, Т.Ф. Маливанова,
С.Д. Бежанова, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина,
В.А. Драудин-Крыленко, Д.Г. Заридзе

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Нарушения гена-супрессора *VHL* являются ранним и наиболее частым событием в канцерогенезе светлоклеточного рака почки (СКРП) и связаны с нарушениями на коротком плече хромосомы 3 (3p21p25). Ген *VHL* инактивирован при наследственном и спорадическом СКРП за счет мутаций, транслокаций либо aberrантного гиперметилирования.

Задачи исследования. Анализ частоты мутаций гена *VHL* в образцах светлоклеточного рака почки.

Материалы и методы. ДНК получали из свежемороженных биопсий из вновь созданного банка СКРП. В исследование включены образцы СКРП, которые содержали не менее 50 % опухолевых клеток, процент опухолевых клеток оценивали в криостатных срезах. Мутации определяли методом полимеразной цепной реакции с праймерами к экзонам 1, 2, 3 гена *VHL* с последующим прямым и обратным секвенированием.

Результаты. Проведен анализ мутаций в гене *VHL* в 32 образцах СКРП. Всего мутации выявлены в 29 (90 %) из 32 образцов. Функциональные значимые, инактивирующие нарушения обнаружены в 16 (50 %) СКРП. В 10 СКРП выявлены делеции (1, 2, 8, 22 и 37 нуклеотидов), при которых происходит сдвиг рамки (31 %), в 2 случаях выявлены миссенс-мутации с образованием стоп-кодона (6 %). В 4 случаях обнаружены инсерции или делеции с инсерцией. Эти нарушения приводят к образованию транскрибированного продукта *VHL*. Миссенс- (7 случаев) и сайлент-мутации (3 СКРП),

не нарушающие функцию *VHL*, обнаружены в 10 (31 %) СКРП. В 1 СКРП выявлена делеция в экзоне 2 без сдвига рамки и замены аминокислоты кодона Gly123. Мутации кодирующих последовательностей найдены в экзоне 1 в 7 (24 %) случаях, в экзоне 2 в 13 (46 %), в экзоне 3 в 8 (28 %) СКРП. В 3 СКРП обнаружены мутации в интронах (9 %).

Выводы. Мутации в гене *VHL* многочисленны и чрезвычайно разнообразны. Планируется сопоставление полученных результатов с клиническими и эпидемиологическими данными.

Микроделеции локуса гена *WT1* резко повышают риск развития опухоли Вильмса у пациентов с врожденной аниридией

А.В. Марахонов, Т.А. Васильева, О.В. Хлебникова,
А.А. Воскресенская, Н.А. Поздеева, Ю.О. Козлова,
Н.В. Шилова, Р.А. Зинченко

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва;
ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт
(государственный университет)», Москва

Введение. Опухоль Вильмса — одна из самых частых солидных опухолей детского возраста, проявляющая значительную гистопатологическую и генетическую гетерогенность. Развитие опухоли Вильмса I типа (OMIM: 194070) обусловлено мутациями в гене *WT1*. У пациентов с синдромом WAGR (OMIM: 194072) развитие нефробластомы ассоциировано с врожденным отсутствием радужки (аниридией). Синдром встречается только в спорадических случаях с частотой 1:500 000 новорожденных. Врожденная аниридия без синдрома WAGR (OMIM: 106210, частота 1:40 000—1:100 000 новорожденных) вызывается точковыми мутациями в гене *PAX6* или хромосомными перестройками, захватывающими кодирующие или регуляторные участки гена *PAX6*. Ассоциация врожденной аниридии и опухоли Вильмса в составе WAGR-синдрома обусловлена делециями разной протяженности того же хромосомного региона 11p13, захватывающими одновременно гены *PAX6* и *WT1*, составляет 7 % всех случаев аниридии. Опухоль Вильмса развивается у 70 % больных аниридией, несущих хромосомную делецию «WAGR-области». Медианный возраст развития WAGR-ассоциированной опухоли почки составляет 2 года. Мониторинг и своевременное удаление нефробластомы имеют решающее значение для лечения пациентов, и определение генетической причины аниридии — точковая мутация в гене *PAX6* или микроделеция, захватывающая ген *WT1*, — является критически важным.

Задачи исследования. Определение группы риска для развития злокачественной опухоли почки среди больных врожденной аниридией.

Материалы и методы. MLPA-, LOH-, FISH-анализы.

Результаты. В изученной группе из 117 пациентов с врожденной аниридией определены 62 спорадических случая без положительной семейной истории аниридии, среди них хромосомные делеции обнаружены у 30 пациентов, а делеции «WAGR-области» — у 14 пробандов (22,6 % от числа спорадических случаев). Семь пациентов уже перенесли операцию по удалению односторонней опухоли Вильмса, у 2 опухоль не развилась (взрослые пациенты). Идентификация хромосомных микроделеций, захватывающих локус гена *WT1*, еще у 5 пациентов — детей до года — резко повышает для них риск развития нефробластомы (до 70 %), однако предполагает возможность более внимательного мониторинга процесса развития опухоли и своевременного ее удаления.

Выводы. Во всех спорадических случаях врожденной аниридии (в российских популяциях около 50 % пациентов) необходимо проведение ДНК-диагностики с целью ранней дифференциальной диагностики с синдромом WAGR для оценки риска развития опухоли Вильмса.

Первичная диагностика перестроек иммуноглобулиновых генов опухолевых клонов при гемобластозах методом высокопроизводительного секвенирования

А.А. Минервина, А.Ю. Комков, Г.А. Нугманов,
И.З. Мамедов, Ю.Б. Лебедев

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва

Введение. Онкогематологические заболевания широко распространены как среди взрослых, так и среди детей. Как правило, возникновение таких заболеваний связано с наличием в крови пациента одного или нескольких опухолевых клонов. Одним из ключевых методов мониторинга эффективности терапии онкогематологических заболеваний является определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ), т. е. концентрации злокачественных клонов в кровеносной системе пациентов. Для определения уровня МОБ используется несколько типов маркеров: характерные хромосомные перестройки, комбинация поверхностных маркеров клеток и перестройки иммуноглобулиновых генов. Именно перестройки иммуноглобулиновых генов являются уникальными генетическими маркерами конкретного опухолевого клона. В отличие от поверхностных маркеров и хромосомных перестроек выявление перестроек иммуноглобулиновых генов происходит на уровне ДНК и не зависит от уровня

экспрессии. Таким образом, перестройки генов В- и Т-клеточных рецепторов — наиболее подходящие маркеры для слежения за уровнем МОБ, поскольку являются постоянной характеристикой опухолевых клонов.

Задачи исследования. Разработка системы для первичной детекции перестроек иммуноглобулиновых генов опухолевых клонов при лимфобластных лейкозах. Разработка уникальных праймеров позволяет определить любые клональные перестройки генов *IGH*, *IgL*, *IGK*, *TRB*, *TRD*, *TRG* всего в 8 параллельных реакциях.

Материалы и методы. Определение клональных перестроек иммуноглобулиновых генов производилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшим секвенированием ампликонов на платформе Illumina. Для каждого образца ДНК пациента было проведено 8 параллельных реакций ПЦР с мультиплексными праймерами.

Результаты. С помощью разработанной системы протестированы 10 образцов ДНК из костного мозга пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Для каждого из пациентов были определены одна или более перестроек иммуноглобулиновых генов опухолевых клонов. Полученные последовательности могут быть использованы как для определения клональной структуры опухоли, так и для дальнейшего мониторинга МОБ.

Выводы. В ходе работы нами разработана универсальная система для первичной диагностики перестроек опухолевых клонов при гемобластозах методом высокопроизводительного секвенирования. Данная система позволяет охарактеризовать опухолевый клон сразу по 6 независимым иммуноглобулиновым генам, что делает дальнейшее определение МОБ более точным по сравнению с существующими методами.

Работа поддержана грантом RFMEFI60414X0118.

CD38 gene polymorphism: expression in tumor foci of colon cancer patients

A. Mokran

Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

Background. Human CD38 protein is a transmembrane glycoprotein with a molecular mass of 45 kDa that acts as a bifunctional ectoenzyme. The gene encoding CD38 is located on chromosome 4. It is shown that SNPs rs6449182 is associated with risk of chronic leukemia. In the present study, we have analyzed the association between allelic variants of single nucleotide polymorphism (SNP) rs6449182 gene *CD38*, which can affect gene expression and the risk of colon cancer, as well as loss of heterozygote frequency in colon tumor cells.

Objective. The aim of this work is to study the frequency of allelic variants of SNPs rs6449182 *CD38* gene in blood and tumor of patients with colon cancer.

Materials and methods. We studied 28 samples of peripheral blood of patients with colon cancer and 28 samples