

Анализ частоты встречаемости мутаций и идентификация новых хотспотов в гене KRAS при колоректальном раке

Научный руководитель – Серебрянский Илья Генрихович

Резанова В.А.¹, Коньшева Д.Н.²

1 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: rezanova.valeriy@mail.ru*; 2 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: daliya_1998@mail.ru*

Колоректальный рак является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. На сегодняшний день он находится на четвертом месте в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин и на третьем у мужчин. Каждый год обнаруживается более чем 1,2 млн. новых случаев во всем мире. В Российской Федерации данный диагноз ежегодно ставится 57 тысячам человек. По прогнозам, число заболевших в России составит к 2035 г. около 2,44 млн человек. Больные с КРР нуждаются в определении статуса мутаций гена KRAS для выбора дальнейшей стратегии лечения, так как мутации в данном гене определяют ответ на таргетную и химиотерапию [5]. Соматические мутации в генах KRAS, PIK3CA и BRAF обуславливают нечувствительность клеток опухоли к терапии анти-EGFR моноклональными антителами. Таким образом, обнаружение активирующих мутаций в генах KRAS, BRAF и PIK3CA важно для прогноза КРР и эффективности его терапии в современной клинической онкологии. Обнаружение критических мутаций онкогена в клинических образцах опухоли может предсказать исход пациента и определить стратегию лечения [4]. Важным шагом к персонализированному лечению рака является составление каталога горячих точек мутаций, которые дадут информацию о местонахождении терапевтической мишени. Однако существующие методы недостаточно четко разграничивают функциональность отдельных мутаций в одних и тех же генах. В связи с этим, целью данной работы являлась разработка технологического процесса тщательной идентификации неслучайных мутаций и хотспотов в генах KRAS, предположительно определяющих предрасположенность к колоректальному раку [3].

В ходе данной работы, из открытых баз данных cBioPortal, GENIE, ICGC, а также других исследований [1], были получены клинические данные (пол, возраст, положение опухоли) и данные о мутациях у 8446 пациентов, больных колоректальным раком, и проведен анализ частоты встречаемости мутаций в гене KRAS. Набор частот встречаемости мутаций был сравнен с данными по 5 структурам белка KRAS, функционально связанных с колоректальным раком. Данные о структурах были получены из открытых источников protein data bank и protein.bio.unipd.it/ring/. Биоинформатический анализ проводился как по одной, так и по двум цепям белка KRAS с учетом линейных хотспотов, полученных в ходе обработки данных из FoundationMedicine, для оценки статистической значимости. Были обнаружены новые трехмерные хотспоты, сохраняющие статистическую значимость и не описанные на 3Dhotspots.org [2].

В результате работы были проанализированы структуры KRAS и обнаружены новые хотспоты, которые в будущем могут стать терапевтическими мишенями при лечении колоректального рака.

Источники и литература

- 1) Bai J. et al. Genetic mutations in human rectal cancers detected by targeted sequencing // J Hum Genetics. 2015. V. 60. № 10. P. 589-596.

- 2) Gao J. et al. 3D clusters of somatic mutations in cancer reveal numerous rare mutations as functional targets // *Genome Med.* 2017. V. 9. № 1. P. 1–13.
- 3) Chang M.T. et al. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity // *Nat Biotechnol.* 2016. V. 34. № 2. P. 155–163.
- 4) Chen T. et al. Hotspot mutations delineating diverse mutational signatures and biological utilities across cancer types // *BMC Genomics.* 2016. V. 17. № 394. P. 249–276.
- 5) McCormick F. KRAS as a therapeutic target // *Clin Cancer Res.* 2015. V. 21. № 8. P. 1797-1801.