

МУЛЬТИГЕННОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. БАЛТАЕВ¹, Г.А. АФОНИН^{1,2}, Г.С. ЖУНУСОВА³, Д.Р. КАЙДАРОВА², В.Ю. БЕЛОУСОВ⁴

¹ГКП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

³РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» Комитета науки МНВО РК, Алматы, Республика Казахстан;

⁴ТОО «Генетическая лаборатория Tree Gene», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Молекулярно-генетическое тестирование для определения генотипа пациента и молекулярного профиля опухоли представляет собой ключевой компонент персонализированного подхода к лечению и диспансеризации. Современные исследования в области генетического скрининга фокусируются на переходе от диагностических панелей, основывающихся на фенотипе, и ПЦР-тестирования отдельных генов предрасположенности к большим панелям или полногеномному секвенированию. Мультигенное тестирование находит широкое применение в различных областях диагностики и терапии колоректального рака (КРР), в возникновении которого значителен вклад генетических компонентов. В настоящее время в практической онкологии необходим обзор систем высокопроизводительного секвенирования для генетического скрининга наследственных и спорадических вариантов КРР и оптимизации его ранней диагностики у родственников пациентов.

Цель исследования – обзор методологии и современных результатов применения секвенирования нового поколения (NGS) для генетического скрининга наследственного и спорадического колоректального рака.

Методы: Проведен аналитический обзор 114 научных публикаций, включая оригинальные исследования и обзорные статьи, находящиеся в открытом доступе в Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, BMJ.

Результаты: Мультигенное тестирование на основе NGS позволяет проводить одновременный анализ множества генов, участвующих в канцерогенезе, идентифицировать герминальные патогенные мутации, ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами, а также генетические варианты в менее изученных областях генов, таких как интронные и нетранслируемые области, что способствует выявлению ранее неизвестных факторов предрасположенности к КРР и оценке их вклада в реализацию опухолевого процесса.

Заключение: Молекулярно-генетическая диагностика делает возможным персонализированное лечение пациентов и индивидуализированную диспансеризацию родственников из групп риска. Однако несмотря на то, что около 25% случаев КРР являются семейными, около 95% семей остаются генетически не исследованы. Проанализированные данные подтверждают необходимость перехода от панелей, основанных на фенотипе к большим панелям, включающим все идентифицированные гены, вовлеченные в наследственные опухолевые синдромы или секвенирование всего генома. Кроме того, идентификация новых вариантов с умеренной и низкой пенетрантностью или вариантов с неопределенным функциональным значением, обладающих патогенным эффектом по данным *in silico* анализа, расширяет фенотипический спектр КРР, и обуславливает необходимость дальнейших исследований этих вариантов для включения в диагностические панели.

Ключевые слова: колоректальный рак (КРР), патогенные мутации, секвенирование нового поколения (NGS), наследственный рак толстой кишки, генетический скрининг.

Введение: Доказано, что около 25% случаев колоректального рака (КРР) ассоциированы с наличием рака или толстокишечным аденом в семейном анамнезе пациентов, и до 5% возникают на фоне наследственных опухолевых синдромов (НОС) с относительно четкой клинической картиной и известными причинными мутациями [1]. Однако в большинстве случаев генетическая этиология заболевания остается не установленной. Семьи с агрегацией случаев КРР неоднородны по фенотипам, закономерностям наследования и уровням риска развития рака в течение жизни [2]. Вместе с тем, установление точного генетического диагноза и идентификация мутаций существенно повышают эффективность ранней диагностики и персонализированного лечения пациентов и наблюдения за их условно-здоровыми родственниками [3]. Диагностика НОС оказывает влияние на лечебные подходы (тоталь-

ная/субтотальная колэктомия или сегментарная резекция, выбор режима химиотерапии), диспансеризацию (периодичность колоноскопии и КТ, выявление возможных внекишечных манифестаций и метакронных опухолей) [4]. Актуальным является мультигенное тестирование (МГТ) для условно-здоровых кровных родственников больных семейными и наследственными вариантами КРР, т.к. позволяет оптимизировать раннюю диагностику. В Казахстане до настоящего времени были опубликованы результаты единичных исследований, проведенных на основе секвенирования нового поколения (NGS), посвященных анализу частоты и спектра патогенных герминальных мутаций (ГМ) у пациентов и их родственников. Вместе с тем, как было показано, доля казахстанских пациентов с наследственно отягощенным анамнезом (НОА) составляет приблизительно 15% [5]. Это определяет актуальность внедре-

ния NGS-тестирования в генетический скрининг и раннюю диагностику КРР, и интерес к опубликованным данным с точки зрения методологии и результатов, полученных на различных возрастных и этнических группах пациентов.

Цель исследования – обзор методологии и современных результатов применения секвенирования нового поколения (NGS) для генетического скрининга наследственного и sporadического колоректального рака.

Материалы и методы: Для обзора подходов и результатов МГТ в генетическом скрининге КРР были проанализированы оригинальные исследования и обзорные статьи, находящиеся в открытом доступе в академических базах Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, BMJ. Всего было найдено 114 источников, из них 50 включено в обзор. Принципами отбора статей являлись применение в качестве основного экспериментального метода NGS с использованием «гибридных» панелей генов, описание новых, ранее не аннотированных мутаций и дизайн исследований, включавших пациентов молодого возраста, пациентов с семейными и наследственными вариантами КРР и родственников пациентов.

Результаты: МГТ на основе NGS позволяет проводить одновременный анализ множества генов, участвующих в канцерогенезе, идентифицировать герминальные патогенные мутации, приводящие к опухоли или НОС [6-8], а также – генетические варианты в менее изученных областях генов, таких как интронные и не-транслируемые области, что способствует выявлению новых, ранее неизвестных факторов предрасположенности к раку [9-11]. Применение «гибридных» диагностических панелей позволяет определять различные варианты геномной нестабильности – вариации числа копий генов, слияния генов, потерю гетерозиготности (в т.ч. копияно-нейтральную), плоидность, определение точки разрыва, мозаицизм, клональную гетерогенность, хромотрипсис, а также оценивать статус метилирования онкогенов, мутационную нагрузку опухоли и микросателлитную нестабильность (MSI). Такие подходы активно реализуются в комплексном молекулярно-генетическом анализе sporadического и наследственного КРР [12, 13].

Как показали S.A. Schubert с соавт., несмотря на то, что около 25% случаев КРР являются «семейными», около 95% индивидуумов с НОА не проводится молекулярно-генетическое исследование [2]. По данным N.J. Samadder с соавт., в США около половины пациентов с КРР, имеющих клинически значимые генетические варианты (мутации) не выявляются, если диагностика основывается только на критерии стандартных клинических рекомендаций и руководств [14, 15]. В настоящее время даже для исследователей из стран с наиболее изученными популяциями остается неясным, сколько пациентов с КРР и их родственников могли бы получить пользу от NGS-тестирования на больших панелях генов [16].

Понятие *мутации, нарушающей функцию белка* (Loss-of-Function) не тождественно понятию *патогенной мутации*, или *патогенного генетического варианта*, который приводит к фенотипическому выражению заболевания. Эффект последних, и корреляция эффек-

та с носительством, должны быть доказаны исследованиями типа случай-контроль или функциональными тестами [17]. Аналогично, разграничиваются понятия *генов предрасположенности к раку*, роль которых в канцерогенезе четко установлена и *кандидатных генов*, связь которых с развитием опухоли еще предстоит выяснить. Конвергенция профилей соматических и герминальных мутаций – хорошо известный факт в генетике КРР. Например, универсальное тестирование на дефицит мисматч-репарации (MMR) является общепринятым подходом для идентификации пациентов с герминальными мутациями или синдромом Линча (СЛ). Если таргетное тестирование герминальных мутаций в известных генах может подтвердить диагноз СЛ (или другого специфического НОС), секвенирование на больших панелях обнаруживает ГМ, клиническое значение которых является неоднозначным и сложным для интерпретации.

В сравнительном исследовании неоднородной группы российских пациентов А. Bilyalov с соавт. на панели из 44 генов обнаружили патогенные (ПВ) и вероятно-патогенные (ВПВ) генетические варианты у 21,6% пациентов с КРР, раком желудка (РЖ), раком поджелудочной железы (РПЖ), раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) с средним возрастом начала заболевания 44,5 лет. Большинство мутаций (39,4%) было выявлено в генах *BRCA1* и *BRCA2*. На втором месте по частоте – варианты в гене *CHEK2* (9,8%), на третьем – в гене *ATM* (6,3%), которые были обнаружены при РПЖ и РМЖ. У пациентов с КРР наибольшее количество ПВ было идентифицировано в генах *MLH1* и *APC*. Ранее неизвестный ПВ с.160_166del в гене *MLH1*, делеция 7 п.о. в экзоне 2, приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. В этом же исследовании у пациентов с первично-множественными опухолями (ПМО) обнаружены ранее неаннотированные ВПВ в гене *MSH2* с.893del и с.1729del в гетерозиготном состоянии, приводящие к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона [18].

Известно, что риск развития рака и показатели выживаемости коррелируют с мутациями в конкретном гене, ассоциированном с СЛ. И хотя ранее Р. Moller с соавт. определили кумулятивный риск развития КРР к возрасту 75 лет для носителей гетерозиготных мутаций в *MLH1* в 46%, а в *MSH2* – в 43%, средний возраст больных на момент установления диагноза составляет, по данным большинства публикаций, 44 года [19]. Герминальные дефекты в генах системы MMR – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, являющиеся молекулярной основой СЛ обычно имеют характер изменений на уровне нуклеотидов в экзонных последовательностях. Мутации индуцируют генерализованную геномную нестабильность, в частности в микросателлитных локусах. Потеря экспрессии белковых продуктов *MLH1* и *MSH2*, выявляемая иммуногистохимически (ИГХ) используется для идентификации пациентов с наследственным неполипозным КРР (ННКРР) и герминальными мутациями в соответствующих генах. Доказано, что отсутствие известных мутаций или MSI в опухоли не исключает диагноза ННКРР (т.н. синдром ННКРР типа X), и, соответственно, определяет необходимость секвенирования с целью идентификации других герминальных мутаций, а так-

же соматических мутаций во втором аллеле или потере гетерозиготности [20].

Мутации в локусе *EPCAM* ассоциированы с нарушениями процессов клеточной миграции, адгезии, пролиферации и сигнализации. Известно, что 3'-делеции *EPCAM* являются причиной гиперметилирования промотора *MSH2*, что в результате приводит к фенотипической реализации СЛ. Остается неясным, связаны ли мутации в других участках *EPCAM*, включая регионы сплайсинга, с реализацией СЛ.

Гены *MLH* участвуют в поддержании целостности генома в процессе репликации ДНК и мейотической рекомбинации. В исследованиях ассоциации ГМ в гене *MLH3* с развитием ННКРР четкой связи обнаружено не было. Ранее Н.Х. Liu с соавт. показали, что *MLH3* является геном с низкой пенетрантностью. Кроме того, в исследовании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, наличие мутаций *MLH3* не соответствовало уровню MSI, что предполагает отсутствие участия данного локуса в канцерогенезе через нарушение механизмов мисматч-репарации [21].

В публикациях последних лет приводятся данные о новых ПВ в других локусах системы MMR. М. Djursby с соавт. на панели из 32 генов идентифицировали два варианта в гене *PMS2* в когорте пациентов молодого возраста (до 40 лет) [22]. Вариант *indel c.736_741delinsTGTGTGTGAAG/p.Pro246Cysfs*3* аннотирован в базе данных InSiGHT как патогенный и ранее был выявлен у европейских пациентов [23]. Вариант в сайте сплайсинга *c.2275+1G>C*, ранее не был описан, и, по мнению авторов, на основании результатов Long-Range-ПЦР, ИГХ и *in silico* анализа, представляет собой ВПВ. В этом же исследовании в когорте пациентов с семейными вариантами КРР описана мутация в *MSH2* *c.2168C>T/p.Ser723Phe*, ранее выявленная у членов одной семьи в Дании и аннотированная в базе данных InSiGHT как вариант с неопределенным функциональным значением. Этот вариант обнаружен у пациента с ПМО – КРР (с отсутствием экспрессии *MSH2* и неизвестным MSI-статусом) и аденокарциномой большого дуоденального сосочка (с отсутствием экспрессии *MLH1/PMS2* и метилированием промотора *MLH1*). Интересна картина НОА у данного пациента: ранее начало КРР у родителей (44 года, не носитель указанной мутации) и экстремально раннее начало КРР у потомства (25 лет, носитель указанной мутации). *Ser-723* представляет собой высоко-консервативную аминокислоту, мутация *c.2168C>T*, по данным *in silico* анализа, является патогенной [22]. Исследования предшествующих лет, проведенные на моделях MMR *in vitro* и человеческих эмбриональных стволовых клетках показывают, что данная мутация нарушает процесс мисматч-репарации и является патогенной [24, 25].

Продукт гена *GALNT12* участвует в катализе переноса N-ацетилгалактозамина (GalNAc) от уридин-дифосфат-N-ацетил-галактозамина (UDP-GalNAc) на остаток серина или треонина на полипептидном акцепторе. Эта реакция является первым этапом одного из видов посттрансляционной модификации – кислород-связанного гликозилирования белка. К. Guda с соавт. высказали предположение, что герминальные мутации *GALNT12* с нарушением функции гена являются причиной повышенного риска развития КРР [26]. Корреля-

цию между наличием ПВ в *GALNT12* и КРР подтвердили D.R. Evans с соавт. [27].

Мутации в гене опухолевой супрессии *APC* (нон-сенс или сдвиг рамки) приводят к преждевременно-му стоп-кодону и образованию функционально-неполноценного белка. Нарушение функции гена возможно также за счет гиперметилирования. Ген *APC*, локализованный на хромосоме 5, кодирует белок, который действует как негативный регулятор эволюционно консервативного канонического сигнального пути Wnt. Ключевая роль данного белка связана с процессами деградации β -катенина в цитоплазме: в норме этот механизм предотвращает транслокацию β -катенина в ядро, где он действует как коактиватор факторов транскрипции, принадлежащих к семейству TCF/LEF, и неконтролируемое деление клеток.

Существует несколько вариантов семейного аденоматозного полипоза (САП), характеризующихся различным фенотипом: при синдроме Гарднера-Тернера выражены специфические внекишечные проявления (полипы ЖКТ, аномалии количества зубов, остеомы, кожные фибромы и эпидермоидные кисты), при синдроме Тюрко возникают опухоли мозга (медуллобластомы). Описаны корреляции между локализацией мутации в гене *APC* и соответствующими клиническими проявлениями. Классическая форма САП вызвана мутациями в середине гена: 5' участок локализован ближе к терминальной части гена, в которой находятся кодоны от 168 до 1250. Диффузная форма САП наблюдается у пациентов с мутациями, локализованными между кодонами 1285 и 1465. Миссенс-вариант *c.289G>A/p.Gly97Arg* был описан М. Djursby с соавт. у сиблингов с фенотипом аттенуированного САП (АСАП) и других членов семьи [22]. Ранее этот вариант у пациентов с АСАП был установлен в исследовании D. Wang с соавт. [28]. Мутация приводит к формированию скрытого акцепторного сайта сплайсинга и прерыванию нормального сплайсинга и аннотируется как ВПВ.

В последнее время появилось много данных о генетических нарушениях, являющихся причиной семейных вариантов КРР, не относящихся к ННКРР и САП. К данному типу изменений относятся мутации генов *POLE*, *POLD1* и *NTHL1*, обнаруженные в результате полногеномных ассоциативных исследований GWAS [29].

Ген *POLE* кодирует центральную каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эpsilon, одной из четырех ядерных ДНК-полимераз, которая участвует в репарации ДНК. Гомозиготные патогенные мутации в *POLE* приводят к развитию аутосомно-рецессивных синдромов FILS (OMIM #615139) и IMAGE-I (OMIM #618336) [18, 30-31]. По данным Р. Мур с соавт., герминальные ПВ в *POLE* и *POLD1* наиболее часто ассоциированы с КРР, раком эндометрия (РЭ) и РЯ [32]. Гетерозиготные варианты в *POLE*, приводящие к нарушению структуры домена экзонуклеазы, ассоциированы с повышенным риском развития КРР. Дальнейшие исследования подтвердили эту связь, а также выявили в *POLE* множество клинически значимых патогенных вариантов [33]. А. Bilyalov с соавт. в вышеприведенном исследовании описал новый ВПВ в *POLE*, *c.802-2A>G*, у пациента с КРР, который представляет собой замену одного нуклеотида в каноническом сайте сплайсинга. Вариант, как считают авто-

ры, потенциально приводит к потере функции в домене экзонуклеазы или во всем белке [18]. M.F. Hansen с соавт. указывает на ПВ *POLE* с.1373A>T/p.Tyr458Phe, обнаруженный у 3 пациентов из одной семьи. Наследуемая мутация с.824A>T/p.Asp275Val идентифицирована у пациентки с РЯ с НОА (KPP) и рассматривалась как соматическое изменение при РЭ, а не как герминальный ПВ [34]. Ранее A. Rohlin с соавт. [35] и P. Vande Perre с соавт. [36] описали вариант с.1089C>A/p.Asn363Lys, в двух больших семьях с фенотипом, включающим множественные опухоли. Мутация затрагивает высоко-консервативную аминокислоту Asn-363 в экзонуклеазном домене *POLE*, однако до настоящего времени только миссенс-варианты в этом домене рассматривались как патогенные [37]. M. Djursby с соавт., обнаружившие этот же вариант в когорте пациентов с очень ранним (до 40 лет) началом заболевания, на основании данных *in silico* анализа и сегрегационного анализа в семьях, опубликованного Rohlin и Vande Perre, ре-классифицировали этот вариант как вероятно патогенный [22].

Серин/треониновая киназа *ATM* является членом семейства протеинкиназ, связанных с фосфоинозитид-3-киназой, и играет важную роль в реакции на повреждение ДНК. ПВ с утратой функции в гене *ATM* являются причиной *атаксии-телеангиэктазии*, редкого аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося дегенерацией нервной ткани, повышенной чувствительностью к радиации, иммунодефицитом и предрасположенностью к раку. Гетерозиготные носители герминальных ПВ имеют повышенный риск развития различных видов рака, включая РМЖ [18, 38]. Hansen с соавт. при секвенировании с использованием панели из 112 генов обнаружил патогенные ГМ с.8494C>T/p.Arg2832Cys и с.8584+2T>C у пациентов с KPP, у одного из которых в семейном анамнезе отмечен РМЖ, а у другого – НОА с синхронными опухолями и полипозом. В этом же исследовании описаны пациенты с ранним развитием KPP и ПВ в генах *BRCA*. У носителей мутаций *BRCA1*-с.4096+3A>G и *BRCA2*-с.2808_2811del/p.Ala938Profs*21 в семейном анамнезе отмечены KPP, РМЖ и РЯ. На основании сегрегационного анализа в семье, авторы заключают, что вариант с.4096+3A>G у пациента и его родственника 1 степени родства ассоциирован с предрасположенностью к KPP в большей степени, чем к РМЖ и РЯ [34].

M.F. Hansen с соавт. в когорте норвежских и австралийских пациентов, ранее тестированных на СЛ, описали ПВ в гене *PTEN* у пациента с ПМО, совпадающими со спектром синдрома Коудена [34]. Миссенс-вариант с.377C>T/p.Ala126-Val находится в высоко-консервативном каталитическом домене, и, как было показано Costa с соавт., приводит к образованию полностью неактивного белка [39]. Вариант *CHEK2* с.1100del/p.Thr367Metfs*15 был обнаружен у пациента с ранним (37 лет) развитием KPP. Эта мутация ранее описана, как ассоциированная с РМЖ, KPP и раком простаты.

Кроме вариантов в локусах с высокой пенетрантностью, на различных платформах NGS активно исследуются мутации в генах с умеренной и низкой пенетрантностью, таких как *GALNT120* [23] и *EXO1* [40], а также эффекты гетерозиготных ПВ в генах *NTHL1* и *MSH3* с аутосомно-рецессивным типом наследования [41, 42].

Обсуждение: NGS и GWAS в настоящее время широко применяются для выявления этиологии семейного KPP путем идентификации новых кандидатных генов и ПВ, ассоциация которых с KPP еще не доказана в исследованиях типа случай-контроль [43, 44]. Кроме того, полноэкзомное секвенирование (Whole-Exome Sequencing, WES) применяется для идентификации гомозиготных и полигенных мутаций при САП, СЛ или семейных вариантах KPP [45, 46]. Полигенная изменчивость также признана потенциальной причиной повышенной пенетрантности при СЛ [47]. Выбор генов-кандидатов (дизайн панели) для секвенирования может быть основан на показателях приоритетности [48], однако в дополнение к кодирующим последовательностям, WES может давать клинически значимую информацию о других областях генома. С помощью расширенных панелей для WES возможно увеличить область исследования, включив в нее дополнительные регионы за пределами экзонов, такие как 5'-нетранслируемые области для захвата сайтов связывания транскрипционных факторов и рамок считывания, а также 3'-нетранслируемые области для выявления сайтов связывания микроРНК, связанных с регуляцией генов.

Синдромы с менделевским наследованием составляют около 5% всех случаев KPP, в которых этиологическое значение имеют наследственные факторы. Эти синдромы вызваны мутациями и эпимутациями в хорошо изученных генах предрасположенности *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *APC*, *SMAD4*, *BMPRI1A*, *STK11*, *MUTYH*, *PTEN*, *KLLN*, *PIK3CA*, *AKT1*, *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, *BUB1*, *BUB3*. Нередки ситуации, когда индивидуальный или наследственный анамнез пациента требует одновременной оценки множества генов с высокой пенетрантностью с известными клиническими эффектами, в частности при наличии клинических критериев нескольких синдромов у представителей одной семьи (феномен «перекрытия фенотипов», причиной которого считается плейотропность действия генов) [34] или в индивидуальном анамнезе пациента присутствуют метакронные или синхронные опухоли. При отсутствии точных анамнестических данных или высокой вероятности наличия синдрома у индивидуумов, которые не отвечают стандартным диагностическим критериям, рассматривается необходимость МГТ. В практике онко-генетического консультирования пациентам, у которых предварительно были получены негативные или сомнительные результаты тестирования специфических генов, но имеется наследственная предрасположенность к раку, необходимо тестирование с помощью NGS на мультигенных панелях [49]. МГТ имеет большое клиническое значение в случаях опухолей толстой кишки при значительном «перекрывающихся» фенотипах, когда установление дифференциального диагноза требует анализа множества генов. В частности, при СЛ NGS может быть более предпочтительным в оценке синдрома в случаях неинформативного ИГХ-исследования.

В некоторых семьях с САП или признаками СЛ, не обнаруживаются мутации в генах *APC*, *MUTYH*, или в генах *MMR*. Недавно были идентифицированы мутации в генах *POLE*, *POLD1* и других генах репарации ДНК в аналогичных семьях, что привело к появлению диагноза «полипоз, ассоциированный с ошибками редактирова-

ния генов полимеразы» [37]. Учитывая доказательства функциональной значимости новых генов и «перекрывания фенотипов» наиболее распространенных наследственных синдромов, а также случаи, когда причиной состояния могут быть мутации более чем в одном гене, МГТ представляет собой экономически эффективный подход молекулярно-генетического анализа и позволяет обнаруживать мутации, не идентифицированные в результате тестирования кандидатных генов [50]. Комплексное геномное профилирование возможно в нескольких вариантах: тестирование опухоли и нормальных тканей, только опухоли и использование циркулирующих опухолевых ДНК (т.н. «жидкостная биопсия»). Для МГТ ДНК только из опухолевой ткани Рабочей группой точной медицины ESMO (ESMO-PMWG) была предложена стратегия фильтрации ПВ для подтверждения их герминальной природы, учитывающая такие факторы, как возраст диагностирования и вид рака, клиническую значимость генов и аллельную частоту варианта в опухолевой ткани [51]. Герминальный коэффициент конверсии ПВ для каждого гена, рассчитывается как отношение количества герминальных ПВ, к общему количеству ПВ, обнаруженных в опухоли.

В настоящее время в практике молекулярной диагностики в онкологии применяются панели генов для таргетного или масштабного секвенирования. Диагностические панели позволяют провести углубленную диагностику синдромальных состояний и оценку риска КРР у родственников пациентов. Панели, внедренные в рутинное применение в США (NCCN, Ambry Genetics®) включают гены, ассоциированные с САП (APC) и МутУН-ассоциированным полипозом (MUTYH), синдромом Пейтца-Егерса (STK11), ювенильным полипозом (BMPR1A, SMAD4), синдромом Линча (MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS2, EPCAM), полипозами, ассоциированными с ошибками редактирования генов полимеразы (POLE, POLD1), PTEN-ассоциированными полипозами и ряд генов, ассоциация которых с семейными и наследственными вариантами КРР доказана в исследованиях типа случай-контроль (AXIN2, ATM, GALNT12, CHEK2, GREM1, NTHL1 и TP53). Однако существует ряд ограничений имплементации данных панелей в практику казахстанской онкологии, поскольку набор генов сформирован для этногенетически отличных от казахстанского населения когорт пациентов из США, Европы, Юго-Восточной Азии и Китая. Известно, что некоторые патогенные варианты проявляют этническую и расовую специфичность в модификации риска КРР. Еще одним фактором является ограниченность любой диагностической панели, на которой осуществляется секвенирование, и в частности, отсутствие в ряде панелей генов GSTM1, GSTT1, DCC и RAS, мутации в которых обладают большим клиническим значением [50].

Заключение: За последнее десятилетие произошло внедрение в фундаментальную и практическую онкологию мультигенных панелей, на основе секвенирования нового поколения (NGS), которые позволяют осуществлять анализ множества генов, связанных с определенными НОС. Этот подход идентифицирует варианты в менее изученных областях генов и улучшает понимание механизмов предрасположенности к КРР, в том числе в молодом возрасте. Методология NGS

позволяет идентифицировать, наряду с патогенными мутациями, и варианты с неопределенным функциональным значением, которые могут влиять на предрасположенность к КРР. Варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *DICER1*, *FANCC*, *FANCM*, *TSC2* изменяющих функции белков, в силу важности клеточных и тканевых процессов, в которых задействованы данные гены, расширяет фенотипический спектр злокачественных новообразований при КРР и помогает определять сопутствующие синхронные и метасинхронные новообразования в других органах [50]. Это персонализирует лечебную тактику для пациентов и делает возможной оптимизацию ранней диагностики и диспансеризации для их родственников.

Список использованных источников:

1. Mao R., Krautscheid P., Graham R.P., Ganguly A., Shankar S., Ferber M., Hegde M. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) // *Genet. Med.* – 2021. – Vol. 23(10). – P. 1807-1817. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01207-9>
2. Schubert S.A., Morreau H., de Miranda N.F.C.C., van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer // *Mutagenesis*. – 2019. – Vol. 35. – P. 221-231. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez027>
3. Stoffel E., Koeppe E., Everett J., Ulintz P., Kiel M., Osborne J. Germline Genetic Features of Young Individuals with Colorectal Cancer // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154. – P. 897-905. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
4. Currais P., Rosa I., Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside // *World J Gastrointest Oncol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 654-663. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i3.654>
5. Zhunussova G., Afonin G., Abdikerim S., Jumanov A., Perfilyeva A., Kaidarova D., Djansugurova L. Mutation Spectrum of Cancer-Associated Genes in Patients With Early Onset of Colorectal Cancer // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – Art. no. 673. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00673>
6. Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Apeiros A., Agiannitopoulos K., Pepe G., Kampouri S., Diamantopoulos N., Floros T., Iosifidou R., Katopodi O. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – P. 535. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5756-4>
7. Tung N., Lin N.U., Kidd J., Allen B.A., Singh N., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Winer E.P., Garber J.E. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients with Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1460-1468. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>
8. Guindalini R.S.C., Viana D.V., Kitajima J.P.F.W., Rocha V.M., López R.V.M., Zheng Y., Freitas E., Monteiro F.P.M., Valim A., Schlesinger D., et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 4190. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1>
9. Montalbán G., Bonache S., Moles-Fernández A., Gisbert-Beamud A., Tenés A., Bach V., Carrasco E., López-Fernández A., Stjepanovic N., Balmana J. Screening of BRCA1/2 deep intronic regions by targeted gene sequencing identifies the first germline BRCA1 variant causing pseudoexon activation in a patient with breast/ovarian cancer // *J. Med. Genet.* – 2019. – Vol. 56. – P. 63-74. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105606>
10. Singh J., Thota N., Singh S., Padhi S., Mohan P., Deshwal S., Sur S., Ghosh M., Agarwal A., Sarin R., et al. Screening of over 1000 Indian patients with breast and/or ovarian cancer with a multigene panel: Prevalence of BRCA1/2 and non-BRCA mutations // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 170. – P. 189-196. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4726-x>
11. Bono M., Fanale D., Incorvaia L., Cancelliere D., Fiorino A., Cal V., Dimino A., Filorizzo C., Corsini L.R., Brando C. Impact of deleterious

variants in other genes beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: Looking over the hedge // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6 (4). – Art. no. 100235. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100235>

12. Dámaso E., González-Acosta M., Vargas-Parra G., Navarro M., Balmana J., Ramon, Y., Cajal T., Tuset N., Thompson B.A., Marín F. Comprehensive Constitutional Genetic and Epigenetic Characterization of Lynch-Like Individuals // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – Art. no. 1799. <https://doi.org/10.3390/cancers12071799>

13. Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B., Zhao W., Yilmaz A., Miller K., Bacher J., Bigley C., Nelsen L., Goodfellow P.J. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations among Patients with Early-Onset Colorectal Cancer // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3. – P. 464-471. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194>

14. Samadder N.J., Riegert-Johnson D., Boardman L., Rhodes D., Wick M., Okuno S. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome // *JAMA Oncology*. – 2021. – Vol. 7 (2). – P. 230-237. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6252>

15. Samadder N.J., Uson P.S., Riegert-Johnson D., Boardman L., Borad M., Ahn D. Germline cancer susceptibility gene testing in unselected patients with colorectal adenocarcinoma: A multicenter prospective study // *Mol. Genet. Metabol.* – 2021. – Vol. 132. – P. S34-S35. [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(21\)00135-9](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(21)00135-9)

16. Liu X., Takata S., Ashikawa K., Aoi T., Kosugi S., Terao C., Parrish N.F., Matsuda K., Nakagawa H., Kamatani Y., Kubo M., Momozawa Y. Prevalence and Spectrum of Pathogenic Germline Variants in Japanese Patients With Early-Onset Colorectal, Breast, and Prostate Cancer // *JCO Precis. Oncol.* – 2020. – Vol. 4. – P. 183-191. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00224>

17. Masson E., Zou W.B., Génin E., Cooper D.N., Le Gac G., Fichou Y., Pu N., Rebours V., Férec C., Liao Z., Chen J.M. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework // *Hum. Genom.* – 2022. – Vol. 16(1). – Art. no. 31. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00407-x>

18. Bilyalov A., Danishevich A., Nikolaev S., Vorobyov N., Abramov I., Pismennaya E., Terehova S., Kosilova Y., Primak A., Stanoevich U., et al. Novel Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Syndromes in a Highly Heterogeneous Cohort of Patients: Insights from Multigene Analysis // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16(1). – Art. no. 85. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16010085>

19. Moller P., Seppala T.T., Bernstein I., Holinski-Feder E., Sala P., Gareth Evans D., Lindblom A., Macrae F., Blanco I., Sijmons R.H., et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database // *Gut*. – 2018. – Vol. 67. – P. 1306-1316. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057>

20. Gray P.N., Tsai P., Chen D., Wu S., Hoo J., Mu W., Li B., Vuong H., Lu H., Bath N., Willett S., Uyeda L., Shah S., Terdiman J. TumorNext-Lynch-MMR: a comprehensive next generation sequencing assay for the detection of germline and somatic mutations in genes associated with mismatch repair deficiency and Lynch syndrome // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – P. 20304-20322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24854>

21. Liu H.X., Zhou X.L., Liu T., Werelius B., Lindmark G., Dahl N., Lindblom A. The role of hMLH3 in familial colorectal cancer // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1894-1899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702580/>

22. Djursby M., Madsen M.B., Frederiksen J.H., Berchtold L.A., Therkildsen C., Willemoe G.L., Hasselby J.P., Wikman F., Okkels H., Skytte A.-B., Nilbert M., Wadt K., Gerdes A.-M., van Overeem Hansen T. New Pathogenic Germline Variants in Very Early Onset and Familial Colorectal Cancer Patients // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – Art. no. 566266. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.566266>

23. Okkels H., Lagerstedt-Robinson K., Wikman F.P., Hansen T.O., Lolas I., Lindberg L.J. Detection of PMS2 mutations by screening hereditary nonpolyposis colon cancer families from Denmark and Sweden // *Genet. Test. Mol. Biomarker*. – 2019. – Vol. 23. – P. 688-695. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0316>

24. Houilleberghs H., Dekker M., Lantermans H., Kleinendorst R., Dubbink H. J., Hofstra R. M. W. Oligonucleotide-directed

mutagenesis screen to identify pathogenic Lynch syndrome-associated MSH2 DNA mismatch repair gene variants // *Proc. Natl. Acad. Sci. US.* – 2016. – Vol. 113. – P. 4128-4133. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520813113>

25. Rath A., Mishra A., Ferreira V. D., Hu C., Omerza G., Kelly K., Hesse A., Reddi H.V., Grady J.P., Heinen C.D. Functional interrogation of Lynch syndrome-associated MSH2 missense variants via CRISPR-Cas9 gene editing in human embryonic stem cells // *Hum. Mutat.* – 2019. – Vol. 40. – P. 2044-2056. <https://doi.org/10.1002/humu.23848>

26. Guda K., Moinova H., He J., Jamison O., Ravi L., Natale L., Lutterbaugh J., Lawrence E., Lewis S., Willson J.K. Inactivating germline and somatic mutations in polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12 in human colon cancers // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 12921-12925. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901454106>

27. Evans D.R., Venkitachalam S., Revoredo L., Dohey A.T., Clarke E., Pennell J.J., Powell A.E., Quinn E., Ravi L., Gerken T.A., Green J.S., Woods M.O., Guda K. Evidence for GALNT12 as a moderate penetrance gene for colorectal cancer // *Hum. Mutat.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1092-1101. <https://doi.org/10.1002/humu.23549>

28. Wang D., Zhang Z., Li Y., Xu C., Yu Y., Li M. Adenomatous polyposis coli gene mutations in 22 Chinese pedigrees with familial adenomatous polyposis // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3796-3803. <https://doi.org/10.12659/MSM.913911>

29. Short E., Thomas L.E., Hurley J., Sian J., Sampson J.R. Inherited predisposition to colorectal cancer: towards a more complete picture // *J. Med. Genet.* – 2015. – Vol. 52 (12). – P. 791-796. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103298>

30. Thiffault I., Saunders C., Jenkins J., Raje N., Canty K., Sharma M., Grote L., Welsh H.I., Farrow E., Twist G. A patient with polymerase E1 deficiency (POLE1): Clinical features and overlap with DNA breakage/instability syndromes // *BMC Med. Genet.* – 2015. – Vol. 16. – Art. no. 31. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0177-y>

31. Logan C.V., Murray J.E., Parry D.A., Robertson A., Bellelli R., Tarnauskaite Ž., Challis R., Cleal L., Borel V., Fluteau A. et al. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGE Syndrome with Variable Immunodeficiency // *Am. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 103. – P. 1038-1044. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.024>

32. Mur P., García-Mulero S., Del Valle J., Magraner-Pardo L., Vidal A., Pineda M., Cinnirella G., Martín-Ramos E., Pons T., López-Doriga A. Role of POLE and POLD1 in familial cancer // *Genet. Med.* – 2020. – Vol. 22. – P. 2089-2100. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0922-2>

33. Elsayed F.A., Kets C.M., Ruano D., van den Akker B., Mensenkamp A.R., Schrupf M., Nielsen M., Wijnen J.T., Tops C.M., Ligtenberg, M.J. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1080-1084. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.242>

34. Hansen M.F., Johansen J., Sylvander A.E., Bjørnevoll I., Talseth-Palmer B.A., Lavik L.A.S., Xavier A., Engebretsen L.F., Scott R.J., Drablos F., Sjørven W. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch Syndrome // *Clin. Genet.* – 2017. – Vol. 92(4). – P. 405-414. <https://doi.org/10.1111/cge.12994>

35. Rohlin A., Zagoras T., Nilsson S., Lundstam U., Wahlström J., Hultén L., et al. A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype // *Int. J. Oncol.* – 2014. – Vol. 45. – P. 77-81. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2410>

36. Vande Perre P., Siegfried A., Corsini C., Bonnet D., Toulas C., Hamzaoui N., et al. Germline mutation p.N363K in POLE is associated with an increased risk of colorectal cancer and giant cell glioblastoma // *Fam. Cancer*. – 2019. – Vol. 18. – P. 173-178. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-0102-6>

37. Bellido F., Pineda M., Aiza G., Valdés-Mas R., Navarro M., Puente D.A. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance // *Genet. Med.* – 2016. – Vol. 18. – P. 325-332. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.75>

38. Choi M., Kipps T., Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications // *Mol. Cancer Ther.* – 2016. – Vol. 15. – P. 1781-1791. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0945>

39. Costa H.A., Leitner M.G., Sos M.L. Discovery and functional characterization of a neomorphic PTEN mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2015. – Vol. 112. – P. 13976-13981. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422504112>
40. Talseth-Palmer B. A., Bauer D. C., Sijrsen W., Evans T. J., McPhillips M., Proietto A. Targeted next-generation sequencing of 22 mismatch repair genes identifies Lynch syndrome families // *Cancer Med.* – 2016. – Vol. 5. – P. 929-941. <https://doi.org/10.1002/cam4.628>
41. Weren R. D. A., Ligtenberg M. J. L., Kets C. M., De Voer R. M., Verwiel E. T. P., Spruijt L. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 668-671. <https://doi.org/10.1038/ng.3287>
42. Adam R., Spier I., Zhao B., Kloth M., Marquez J., Hinrichsen I., et al. Exome sequencing identifies biallelic Msh3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis // *Am. J. Hum. Genet.* – 2016. – Vol. 99. – P. 337-351. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.015>
43. Valle L., de Voer R.M., Goldberg Y., Sijrsen W., Försti A., Ruiz-Ponte C., et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis // *Mol Aspects Med.* – 2019. – Vol. 69. – P. 10-26. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.03.001>
44. te Paske I.B.A.W., Ligtenberg M.J.L., Hoogerbrugge N., de Voer R.M. Candidate Gene Discovery in Hereditary Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes-Considerations for Future Studies // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8757. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228757>
45. Fernandez-Rozadilla C., Alvarez-Barona M., Quintana I., Lopez-Novo A., Amigo J., Cameselle-Teijeiro J.M. Exome sequencing of early-onset patients supports genetic heterogeneity in colorectal cancer // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90590-z>
46. Fabišková K., Hamidova O., Behulova R.L., Zavodna K., Prišćakova P., Repiska V. Case Report: The Role of Molecular Analysis of the MUTYH Gene in Asymptomatic Individuals // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – Art. no. 590486. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.590486>
47. Fahed A.C., Wang M., Homburger J.R., Patel A.P., Bick A.G., Neben C.L. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>
48. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alfoldi J., Wang Q. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature.* – 2020. – Vol. 581(7809). – P. 434-43. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>
49. Афонин Г.А., Балтаев Н.А., Кайдарова Д.Р., Абабакиев А.К., Калменова П.Б. Клинико-фенотипические варианты наследственного и спорадического колоректального рака у больных молодого возраста // *Онкол. Радиол. Казахст.* – 2021. – №2 (60). – С. 9-21 [Afonin G.A., Baltaev N.A., Kajdarova D.R., Ababakiev A.K., Kalmenova P.B. Kliniko-fenotipicheskie varianty nasledstvennogo i sporadicheskogo kolorektal'nogo raka u bol'nykh molodogo vozrasta // *Onkol. Radiol. Kazaxst.* – 2021. – №2 (60). – С. 9-21 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46416961>
50. Афонин Г.А. Молекулярно-генетический анализ развития колоректального рака у больных в возрасте до 50 лет: дис. ... док. философии: 6 D110100. – Алматы: КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2022. – 220 с. [Afonin G.A. Molekulyarno-geneticheskij analiz razvitiya kolorektal'nogo raka u bol'nykh v vozraste do 50 let: dis. ... dok. filosofii: 6 D110100. – Almaty: KazNMU im. S.D. Asfendiyarova, 2022. – 220 s. (in Russ.)]. <https://kaznmu.edu.kz/wp-content/uploads/2024/10/Диссертация-Афони́на-Г.А.pdf>
51. Kuzbari Z., Bandlamudi C., Loveday C., Garrett A., Mehine M., George A., Hanson H., Snape K., Kulkarni A., Allen S., Jezdic S., Ferrandino R., Westphalen C.B., Castro E., Rodon J., Mateo J., Burghel G.J., Berger M.F., Mandelker D., Turnbull C. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations // *Ann. Oncol.* – 2023. – Vol. 34(3). – P. 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.003>

АНДАТПА

ТҰҚЫМ ҚҰАЛАЙТЫН ЖӘНЕ СПОРАДИКАЛЫҚ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКТІҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ СКРИНИНГІНДЕГІ МУЛЬТИГЕНДІК ТЕСТІЛЕУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.А. Балтаев¹, Г.А. Афонин^{1,2}, Г.С. Жунусова³, Д.Р. Кайдарова², В.Ю. Белоусов⁴

¹«Алматы онкологиялық орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің Генетика және физиология институты ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Tree Gene генетикалық зертханасы» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Науқастың генотипін және ісіктің молекулалық профилін анықтауға арналған молекулалық-генетикалық тестілеу емдеуге және клиникалық тексеруге дербестендірілген тәсілдің негізгі құрамдас бөлігі болып табылады. Генетикалық скринингтегі қазіргі зерттеулер фенотиптік диагностикалық панельдерден және сезімталдық гендерін ПТР тестілеуден көптеген анықталған гендерді немесе тұтас геном секвенциясын қамтитын үлкен панельдерге өтуге бағытталған. Мультигендік тестілеу колоректальды қатерлі ісік (ККІ) диагностикасы мен терапиясының әртүрлі салаларында кеңінен қолданылады, оның пайда болуына генетикалық компоненттер маңызды үлес қосады. Қазіргі уақытта практикалық онкология ККІ тұқым қуалайтын және спорадикалық нұсқаларының генетикалық скринингі үшін жоғары өнімді секвенирлеу жүйелерін қайта қарауды және пациенттердің туыстарында оның ерте диагностикасын оңтайландыруды талап етеді.

Зерттеудің мақсаты – тұқым қуалайтын және спорадикалық колоректальды обырдың генетикалық скринингі үшін келесі буынды секвенирлеуді (NGS) қолданудың әдіснамасы мен ағымдағы нәтижелеріне шолу.

Әдістері: Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, BMJ сайттарында ашық қолжетімділікте қолжетімді түпнұсқалық зерттеулер мен шолу мақалаларын қоса алғанда, 70 ғылыми жарияланымға аналитикалық шолу жүргізілді.

Нәтижелері: NGS негізіндегі мультигендік тестілеу канцерогенезге қатысатын бірнеше гендерді бір уақытта талдауға мүмкіндік береді, тұқым қуалайтын қатерлі ісік синдромдарымен байланысты патогенді ұрық сызығының мутацияларын, сондай-ақ интрондық және трансляцияланбаған аймақтар сияқты гендердің нашар түсінілген аймақтарындағы генетикалық нұсқаларды анықтауға мүмкіндік береді, бұл ККІ қоздыратын бұрын белгісіз факторларды анықтауға көмектеседі.

Қорытынды: Молекулалық-генетикалық диагностика пациенттерді жеке емдеуге және тәуекел топтарындағы туыстарды жеке медициналық тексеруге мүмкіндік береді. Дегенмен, ККІ жағдайларының шамамен 25% отбасылық болса да, отбасылардың шамамен 95% генетикалық сынақтан өтпеген. Талданған деректер тұқым қуалайтын ісік синдромдарына

немесе тұтас геномды секвенирлеуге қатысатын барлық анықталған гендерді қоса алғанда, фенотиптік панельдерден үлкен панельдерге көшу қажеттілігін қолдайды. Сонымен қатар, орташа және төмен еніп кететін жаңа нұсқаларды немесе функционалдық мәні белгісіз нұсқаларды анықтау КҚІ фенотиптік спектрін кеңейтеді және диагностикалық секвенирлеу панельдеріне қосу үшін осы нұсқаларды әрі қарай зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: Колоректальды қатерлі ісік (КҚІ), патогендік мутациялар, келесі ұрпақ секвенирлеу, тұқым қуалайтын тұқым қуалайтын тоқ ішек қатерлі ісігі, генетикалық скрининг.

ABSTRACT

MULTIGENE TESTING IN GENETIC SCREENING OF HEREDITARY AND SPORADIC COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

N. Baltayev¹, G. Afonin^{1,2}, G. Zhunusova³, D. Kaidarova², V. Belousov⁴

¹Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Institute of Genetics and Physiology under the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Tree Gene genetic laboratory, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Molecular genetic testing to determine the patient's genotype and molecular profile of the tumor is a key component of a personalized approach to treatment and follow-up. Current research in genetic screening focuses on transitioning from phenotypic diagnostic panels and PCR testing of predisposition genes to large panels that include many identified genes or whole-genome sequencing. Multigene testing is widely used in various areas of colorectal cancer (CRC) diagnostics and therapy, in which genetic components make a significant contribution. Currently, practical oncology requires a review of high-throughput sequencing systems for genetic screening of hereditary and sporadic variants of CRC and optimization of its early diagnosis in relatives of patients.

The study aimed to review the methodology and current results of next-generation sequencing (NGS) applications for genetic screening of hereditary and sporadic colorectal cancer.

Methods: This analytical review included 70 original research and review articles available in open access in Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, and BMJ databases.

Results: NGS-based multigene testing enables the simultaneous analysis of multiple genes involved in carcinogenesis, identification of germline pathogenic mutations associated with hereditary tumor syndromes, as well as genetic variants in less studied areas of genes, such as intronic and untranslated regions, which helps to identify previously unknown factors predisposing to colorectal cancer.

Conclusion: Molecular genetic diagnostics facilitate personalized treatment of patients and individualized clinical examination of relatives from risk groups. However, although about 25% of CRC cases are familial, about 95% of families are not genetically studied. The analyzed data confirm the need to move from phenotypic panels to large panels, including all identified genes involved in hereditary tumor syndromes or whole genome sequencing. In addition, identifying new variants with moderate and low penetrance or variants with uncertain functional significance expands the phenotypic spectrum of CRC and necessitates further studies of these variants for inclusion in diagnostic sequencing panels.

Keywords: Colorectal cancer (CRC), pathogenic mutations, next-generation sequencing (NGS), hereditary colon cancer, genetic screening.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, исполнение заявленного научного исследования – Афони́н Г.А., Балтаев Н.А.; научный дизайн – Афони́н Г.А., Кайдарова Д.Р., Жунусова Г.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Афони́н Г.А., Жунусова Г.С., Белоусов В.Ю.; создание научной статьи – все авторы.

Сведения об авторах:

Балтаев Н.А. (корреспондирующий автор) – заведующий отделением онкохирургии Алматинского онкологического центра, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992353, e-mail: nurlan.baltayev@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3022-7372;

Афони́н Г.А. – доктор философии (PhD), доцент кафедры онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017838196, e-mail: ilyenkov_diamat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9314-6938;

Жунусова Г.С. – доктор философии, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института генетики и физиологии Комитета науки Министерства науки и высшего образования, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77471035214, e-mail: gulnur_j@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8642-9577;

Кайдарова Д.Р. – д.м.н., профессор, академик НАН РК, первый проректор НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0969-5983;

Белоусов В.Ю. – кандидат биологических наук, директор генетической лаборатории Tree Gene, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77776567655, e-mail: belousov@tree-gene.com, ORCID: 0000-0003-1922-156X.

Адрес для корреспонденции: Балтаев Н.А., Алматинский онкологический центр, ул. Папанина 220А, Алматы 050054, Республика Казахстан.