



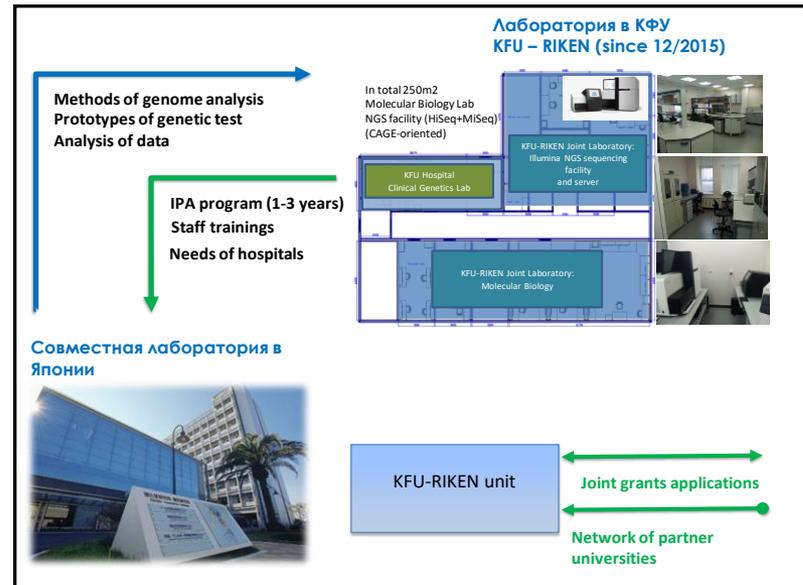
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

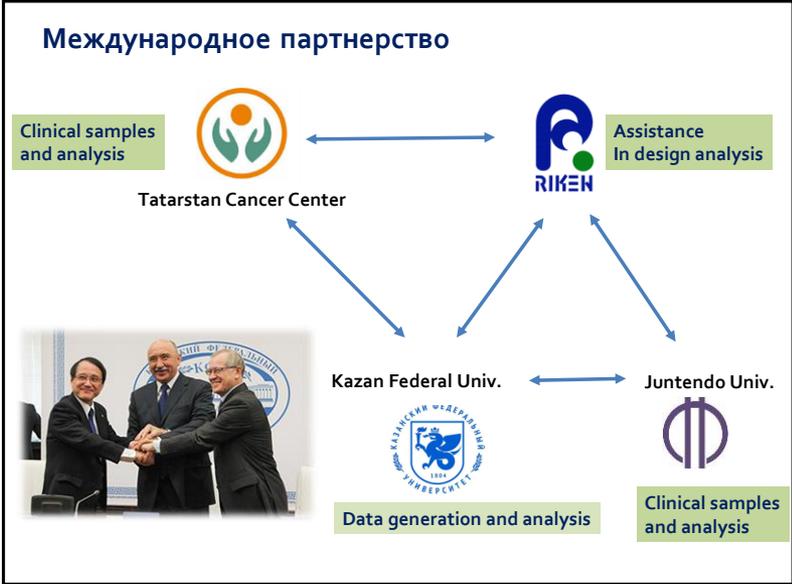
Проект по изучению наследственных онкологических синдромов в РФ: задачи и первые результаты

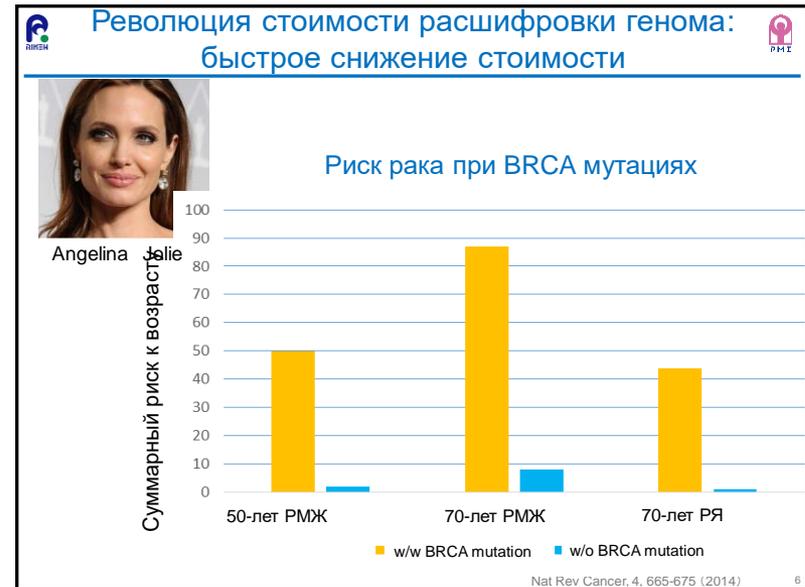
Олег Гусев

КФУ, РФ
KFU-RIKEN Translational Genomics Unit, RIKEN, Japan

III Ежегодный Конгресс Российского Общества Онкопатологов - 2018







Что мы знали до 2016 года?

Мутации в генах *BRCA1/2* в разных популяциях Европы [36]

Популяция	Ген <i>BRCA1</i>	Ген <i>BRCA2</i>	Ген <i>BRCA1/2</i>
Евреи ашкенази	185delAG 5382insC	6174delT	98–99% мутаций в генах <i>BRCA1/2</i>
Исландия		999del5	Наибольшее количество мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> , 7,9% при раке яичников Основное количество в гене <i>BRCA1</i> , 94%
Россия Russia	5382insC 185delAG C61G 4154delA 2080delA 2080insA		94% in BRCA1
Польша	5382insC C61G 4154delA		80% мутаций в гене <i>BRCA1/2</i>
Германия	5382insC C61G Del ex 17		66% мутаций в гене <i>BRCA1</i>
Венгрия	5382insC C61G 185delAG	9326insA 6174delT	80% мутаций в гене <i>BRCA1</i> и 50% — в гене <i>BRCA2</i>
Норвегия	1675delA 1135insA 816delGT 3347delAG		68% из всех мутаций в гене <i>BRCA1</i> являются 1675delA и 1135insA
Финляндия	IVS11 3A>G C4446T	9345 1G>A C7708T T8555G 3604delTT	84% мутаций в генах <i>BRCA1/2</i>

Anokhina E.N. Adyge State University

Система не работает как минимум в ряде регионов РФ

РКОД РТ(2012-2014):

Из 280 пациенток с явной “генетикой”:

Только 7 случаев “классических” мутаций:
5382ins, 4153delA, T300G, 185delAG

Должно быть намного больше!

Новые мутации? Другая частота мутаций?

Консорциум врачей, клинических генетиков, специалистов по биоинформатике



Marat Gordiev
TCC molecular
Diagnostics
Laboratory head



Dr. Alex Nikitin
FMBA
Molecular Diagnostics
laboratory Head



Dr. Elena Shagimardanova
KFU
Extreme Biology Laboratory, NGS facility
Laboratory Head



Наследственная Онкогеномика РФ

Точная генетическая диагностика для всех

Цели :

- Изучение патогенных мутаций и их частот у населения РТ и других регионов РФ
- Изучение патогенных мутаций в этнических группах в РФ

Наследственная Онкогеномика РФ

Точная генетическая диагностика для всех

Участники консорциума. Клиническое звено:

Республика Башкортостан; Ульяновская область; Оренбургская область
Самарская область; Кировская область; Нижегородская область
Екатеринбургская область; Саратовская область; Республика Удмуртия
Ростовская область; Краснодарская область; Волгоградская область
Чувашская Республика; Мордовская Республика; Республика Марий-Эл
Ханты-Мансийский автономный округ; Республика Северная Осетия;
Чеченская Республика; Астраханская область; Пензенская область;
Республика Калмыкия;
Республика Армения.

Наследственная Онкогеномика РФ



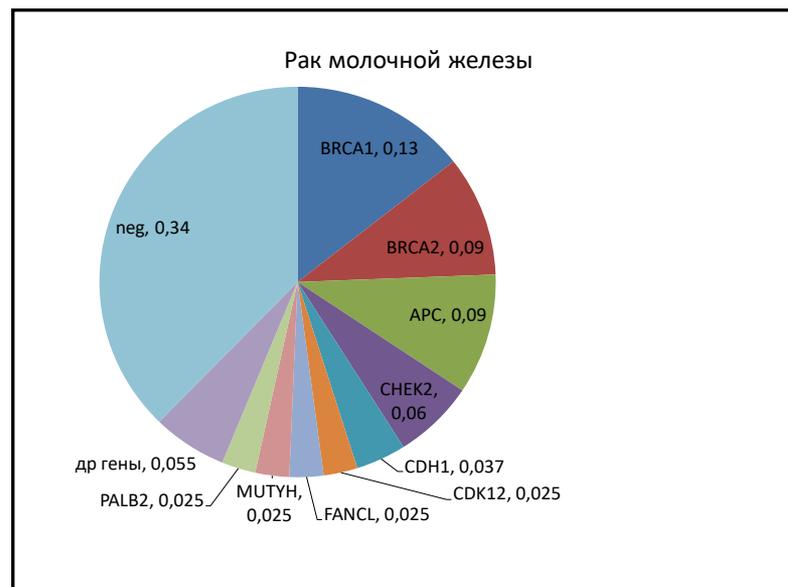
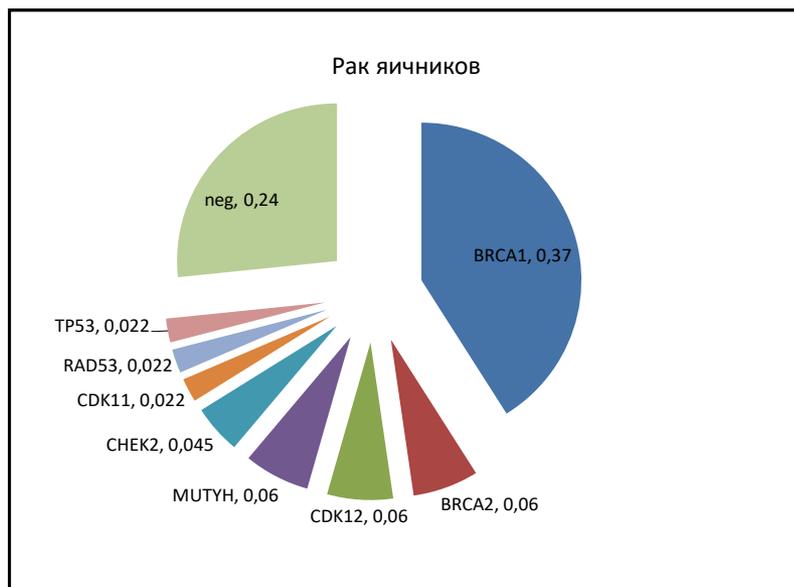
Наследственная Онкогеномика РФ 2016- 2017

- Наследственный РМЖ - 550 случаев
- Наследственный РЯ – 480 случаев
- Наследственный РК – 40 случаев
- Рак пищевода с семейной онко-историей - 30 случаев
- Cardioesophageal рак с семейной онко-историей – 20 случаев

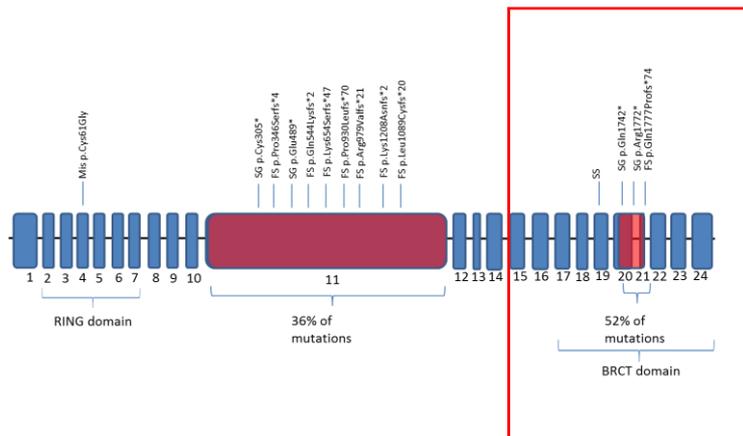
Repair system genes

- TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK4, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, NTHL1, POLE, POLD1, BMPR1A, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, PPM1D, DICER1, PPM1D, RB1, HOXB13, BMPR1A, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCM, RHBDF2, HRAS, BAP1, EGFR, SDHB, SDHC, SDHD, SFTPA1, HER2, SLX4, BAP1, MRE11, FAM175, CtIP, H2AX, RPA, NTHL1, RPS20, BUB1, BUB3, LRP6, STK11, , AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, BMPR1A, CTNNA1, FAM175A, MRE11A, NBN, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, , RET, TP53BP1, VHL, XRCC2





локализация мутаций в BRCA1



CDK12

- An unexpected finding was the detection of a **germline splicing mutation c.1047-2A>G in CDK12 gene** (hg19 chr17:37627130, NM_016507.3) in patients of Tatar origin

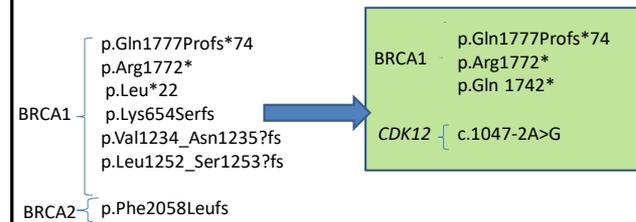
CDK12 частота встречаемости

Subjects origin breast or ovary cancer healthy controls

Subjects origin	breast or ovary cancer	healthy controls
Tatar from Volga District	6/94 (6.4%)	0/32 (0%)
Slavic from Volga District	1/81 (1.2%)	-
Slavic from Moscow	0/49 (0%)	0/284 (0%)
ExAC NFE	-	29/ 64446 (0.045%)
1000 Genomes	-	2/5006 (0.039%)

CDK12 gene c.1047-2A>G mutation frequency distribution and mutation to include in diagnostic panel for HBOC patients

Subjects origin	BC or OC	Healthy controls
Tatar from Volga District	6/94 (6.4%)	0/32 (0%)
Non-Tatar from Volga District	1/81 (1.2%)	-
Slavic from Moscow	0/49 (0%)	0/284 (0%)
ExAC NFE	-	29/ 64446 (0.045%)
1000G	-	2/5006 (0.039%)



Наследственный компонент в “спорадических” онкопатологиях?

У более чем 15% пациенток с РЯ и РМЖ родственники страдали от рака желудка и пищевода

Наследственный компонент в раке пищевода!

T	A	B	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1700	249PR41503	TP53BP1	NM_001413000	24	c.C257T	p.Arg175Gln	NM_001145979	200	150	120	0.48	net	missense	exon	rs15048367
1710	299PR41504	SLK	NM_003444	12	c.C2924T	p.Pro97Leu	NM_001145979	230	121	108	0.47	net	missense	exon	rs1314472821
1711	299PR41504	MEN1	NM_003402508	2	c.G291A	p.Val97Ile	NM_003488	220	192	133	0.42	net	missense	exon	rs43553714
1712	299PR41504	MSH6	NM_002979	21	c.A4160T	p.Ile204Phe	NM_001281492	240	141	124	0.57	net	missense	exon	rs287692075
1713	299PR41504	POLE	NM_006213	33	c.G424A	p.Ala141Thr	NM_001145979	226	106	119	0.55	net	missense	exon	rs146711942
1714	299PR41504	PALB2	NM_024875	8	c.T218G	p.Leu597Pro	NM_001145979	420	189	131	0.55	net	missense	exon	rs45478192
1716	307PR41503	ATM	NM_000551	13	c.T2119C	p.Ser707Pro	NM_001145979	196	71	105	0.48	net	missense	exon	rs498761
1717	307PR41503	MSH6	NM_002179	4	c.C164T	p.Ala55Val	NM_001281492	389	182	107	0.52	net	missense	exon	rs74209443
1721	307PR41503	BRIP1	NM_032043	12	c.C162A	p.Ala55Glu	NM_001145979	262	144	117	0.45	net	missense	exon	rs15048367
1722	309PR41508	FANCD2	NM_020984	21	c.C126C	p.Ser19Pro	NM_001281492	203	100	100	0.51	net	missense	exon	rs15007596
1730	313PR41507	RET	NM_020975	11	c.G008A	p.Ala607Pro	NM_020650	112	49	63	0.56	net	missense	exon	rs18449773
1731	313PR41507	RET	NM_020975	14	c.G2410A	p.Val804Met	NM_020650	18	8	10	0.47	net	missense	exon	rs79468314
1732	313PR41507	BRIP1A	NM_004129	12	c.C1456T	p.Arg467Pro	NM_001145979	183	201	178	0.46	net	missense	exon	rs157761611
1733	313PR41507	MSH6	NM_002179	21	c.A466C	p.Glu221Asp	NM_001281492	198	119	79	0.4	net	missense	exon	rs43553712
1737	318PR41509	FANCF	NM_021922	21	c.C251T	p.Pro85Ser	NM_001145979	132	70	62	0.47	net	missense	exon	rs14006588
1738	318PR41509	POLE	NM_006213	31	c.A679T	p.Ile225Phe	NM_001145979	219	114	101	0.47	net	missense	exon	rs73155056
1739	318PR41509	BRIP1	NM_032043	11	c.A694C	p.Glu215Asn	NM_001145979	224	104	104	0.54	net	missense	exon	rs14994440
1741	318PR41509	FANCA	NM_001193	10	c.C88A	p.Ser290Pro	NM_001018112	124	67	57	0.48	net	missense	exon	rs11838490
1742	318PR41509	PARP1	NM_003818	17	c.T2774C	p.I	NM_001145979	111	58	53	0.48	net	missense	exon	rs37228466
1743	318PR41509	FANCA	NM_001193	17	c.G160C	p.Ala537Pro	NM_001286367	86	44	41	0.48	net	missense	exon	rs39750832
1744	317PR41509	CTRP	NM_000492	3	c.A320G	p.Leu58Glu	NM_001145979	155	86	69	0.45	net	missense	exon	rs39750832
1745	317PR41509	JAC	NM_0215486	17	c.A	p.Glu135Gln	NM_001127911	162	94	68	0.42	net	missense	exon	rs1811166
1746	317PR41509	HSCB	NM_172002	4	c.G32A	p.Arg11Gln	NM_001127911	40	38	18	0.5	net	missense	exon	Cryptic Don rs15564199
1747	317PR41509	PALB2	NM_024875	5	c.G9195A	p.Glu49Glu	NM_001145979	330	283	67	0.2	net	missense	exon	rs15048367
2461	3PR55511	PKM2	NM_00112014	11	c.C	p.Arg42Asn	NM_000515	328	171	151	0.47	net	missense	exon	rs15750468
2462	3PR55511	FANCC	NM_000136	21	c.C77T	p.Ser26Phe	NM_001243743	282	152	130	0.46	net	missense	exon	rs1800261
2463	3PR55511	BRCA2	NM_000559	15	c.G7302A	p.Arg242Glu	NM_001145979	294	141	152	0.52	net	missense	exon	rs38070345
2464	3PR55511	MSH6	NM_002179	21	c.A466C	p.Glu221Asp	NM_001281492	190	94	70	0.45	net	missense	exon	rs43553712
2465	3PR55511	SLK	NM_003444	14	c.G4871T	p.Pro162Leu	NM_001145979	199	90	109	0.55	net	missense	exon	Cryptic Acc rs75176192
2413	3PR55512	PKM2	NM_00112014	7	c.C	p.I	NM_001131204	126	17	13	0.57	net	splice site	exon	rs387865097
2471	3PR55512	TP53	NM_000546	11	c.A1129C	p.Thr377Pro	NM_001126151	366	185	79	0.42	net	missense	exon	rs74209419
2472	3PR55512	RHBDP2	NM_024599	12	c.C1485T	p.Arg495Pro	NM_001005498	79	46	83	0.42	net	missense	exon	rs143002813
2521	4PR55513	PKM2	NM_000492	8	c.A486G	p.Ile699Phe	NM_001145979	373	190	182	0.4	net	missense	exon	rs15466106
2526	4PR55513	SPINK1	NM_00134966	4	c.C	p.Asn34Ser	NM_003122	154	81	73	0.47	net	missense	exon	New Accep rs17107315
2528	4PR55514	CTRP	NM_000492	31	c.A	p.Glu117Gly	NM_001145979	318	178	139	0.47	net	missense	exon	Cryptic Acc rs12190544
2515	5PR55514	PKM2	NM_00112014	7	c.C	p.P	NM_001131204	83	14	13	0.48	net	splice site	exon	rs58758097
2516	5PR55514	TP53BP1	NM_001413000	8	c.T899C	p.Ser299Pro	NM_001145979	165	86	79	0.48	net	missense	exon	rs6175100
2517	5PR55514	CTNNA1	NM_00113982	7	c.C	p.Gln206His	NM_001290208	69	43	26	0.58	net	missense	exon	rs15089072
2513	3PR55514	MSH2	NM_000551	21	c.C1462G	p.Leu489Val	NM_001281492	242	126	116	0.42	net	missense	exon	rs38786134
2514	4PR55515	FANCC	NM_000136	21	c.C77T	p.Ser26Phe	NM_001243743	284	141	142	0.55	net	missense	exon	rs1800261
2516	6PR55515	RET	NM_020975	8	c.C1587T	p.Ala519Val	NM_020650	28	10	18	0.84	net	missense	exon	New Donor rs140238501
2516	6PR55515	RET	NM_020975	21	c.G220A	p.Arg57His	NM_020650	82	36	46	0.56	net	missense	exon	rs132490211
2517	4PR55515	BRCA2	NM_000559	22	c.C885A	p.Ala591Thr	NM_001145979	445	230	215	0.48	net	missense	exon	rs15171769
2516	7PR55516	NTHL1	NM_002328	6	c.C268T	p.Arg100Gly	NM_001145979	63	38	25	0.4	net	missense	exon	rs148104494
2519	7PR55516	NUB1	NM_004136	4	c.G120A	p.Val14Ile	NM_001219616	188	91	97	0.52	net	missense	exon	rs201184764
2520	7PR55516	MSH1	NM_000498	13	c.A466G	p.Ile699Phe	NM_001145979	466	260	228	0.47	net	stop gain	exon	rs15048367

Расширение проекта:

- Новые направления
- BIG дата анализ – взаимосвязь отдельных мутаций и генов с клиникой
- концепции широкого скрининга в РФ
- Патогенные мутации в некодирующих участках генома.

отсутствие геномной базы данных здоровых россиян

HUMAN MUTATION 8:348-357 (1996)

RESEARCH ARTICLE

Germline Mutations in the Von Hippel-Lindau Disease (*VHL*) Gene in Families From North America, Europe, and Japan

Berton Zbar*, Takeshi Kishida, Fan Chen, Laura Schmidt, Eamonn R. Maher, Frances M. Richards, Paul A. Crossey, Andrew R. Webster, Nabeel A. Affara, Malcolm A. Ferguson-Smith, Hiltrud Brauch, Damjan Glavac, Hartmut P.H. Neumann, Sam Tisherman, John J. Mulvihill, David J. Gross, Taro Shuin, Jean Whaley, Berndt Seizinger, Nikolai Kley, Sylviane Olshwang, Cecile Boisson, Stephane Richard, C.H.M. Lips, W. Marston Linehan, and Michael Lerman

Von Hippel-Lindau syndrome is an inherited disorder characterized by **the formation of tumors and fluid-filled sacs (cysts) in many different parts of the body**. Tumors may be either noncancerous or cancerous and most frequently appear during young adulthood; however, the signs and symptoms of von Hippel-Lindau syndrome can occur throughout life.

Arg200Trp - mutation VHL Families Without Pheochromocytoma" - рак почки

В РФ:

Arg200Trp - мутация вызывает РМЖ

Особенности генома чувашского населения? Компенсация патогенного эффекта Мутаций VHL гена?!

BRIEF REPORTS

The heterozygote advantage of the Chuvash polycythemia *VHL*^{R200W} mutation may be protection against anemia

Galina Y. Miasnikova,¹ Adelina I. Sergueeva,² Mehdi Nourale,³ Xiaomei Niu,³ Daniel J. Okhotin,⁴ Lydia A. Polyakova,⁵ Tomas Ganz,⁶ Josef T. Prchal,⁶ and Victor R. Gordeuk³

¹Chuvash Republic Clinical Hospital No. 1, Cheboksary Russia; ²Cheboksary Children's Hospital, Cheboksary Russia; ³Center for Sickle Cell Disease and Department of Medicine, Howard University, Washington, DC; ⁴Russian Research Services, Camas, WA USA; ⁵Dept. of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA; and ⁶Division of Hematology, University of Utah and VAH, Salt Lake City, UT, USA

ABSTRACT

The germ-line loss-of-function *VHL*^{R200W} mutation is common in Chuvashia, Russia and occurs in other parts of the world. *VHL*^{R200W} homozygotes have elevated hypoxia inducible factor $P=0.017$. In conclusion, heterozygosity for *VHL*^{R200W} may provide protection from anemia; such protection could explain the persistence of this mutation.

У пациентов не-чувашей:

Arg200Trp - мутация вызывает РМЖ

Наследственная Онкогеномика РФ (с 2016 года)

На апрель 2018 года:

- 1000+ пациентов с наследственными онкопатологиями исследовано высокопроизводительными методами геномики (Татарстан и сопредельные регионы)
- Самая крупная база наследственных мутаций в РФ (рак молочной железы, рак яичника)
- Ряд новых мутаций связанных с наследственными патологиями.

До 2022 года:

- 5000 пациентов с 12 типами онкопатологий
- Крупнейшая база данных наследственных онкомутаций на территории СНГ и Восточной Европы
- Идентификация ключевых частей наследственных онкомутаций с учетом особенностей многонациональности РФ.



МИНИСТЕРСТВО
ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION