



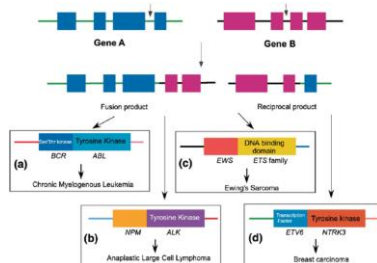
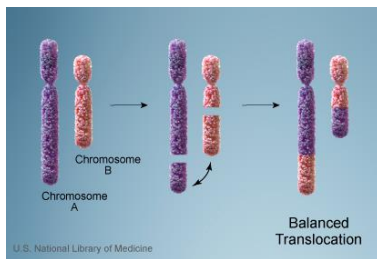
Основы генетической диагностики опухолей костей

Друй А.Е.



Научно-практическая конференция «Опухоли костей и мягких тканей»
 Российского общества онкопатологов
 6-7 октября 2017

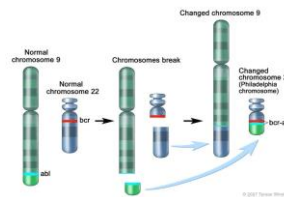
Генетические события в мезенхимальных опухолях: хромосомная транслокация



M. Nambiar, 2008

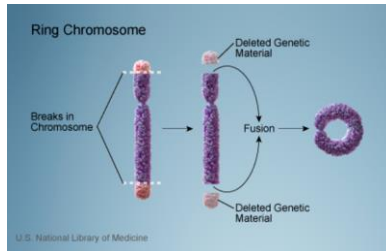


П. Новелл и
 Д. Хунгерфорд

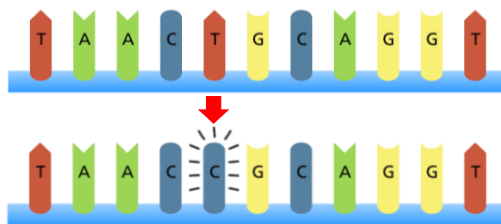


Генетические события в мезенхимальных опухолях

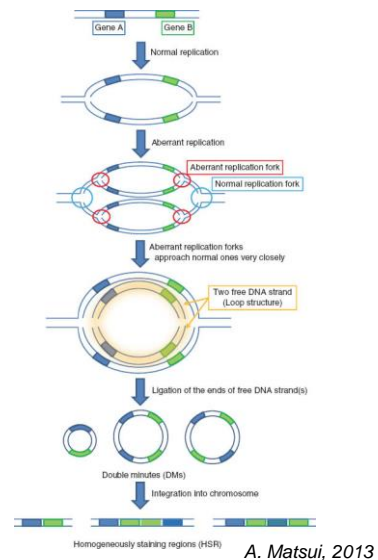
Образование кольцевых хромосом



Нуклеотидная замена

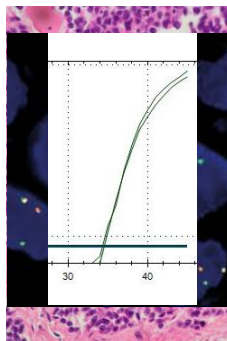


Амплификация генов



Молекулярно-генетические маркеры дифференциальной диагностики

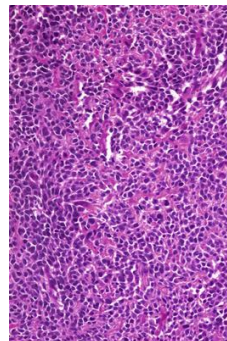
Саркома Юинга



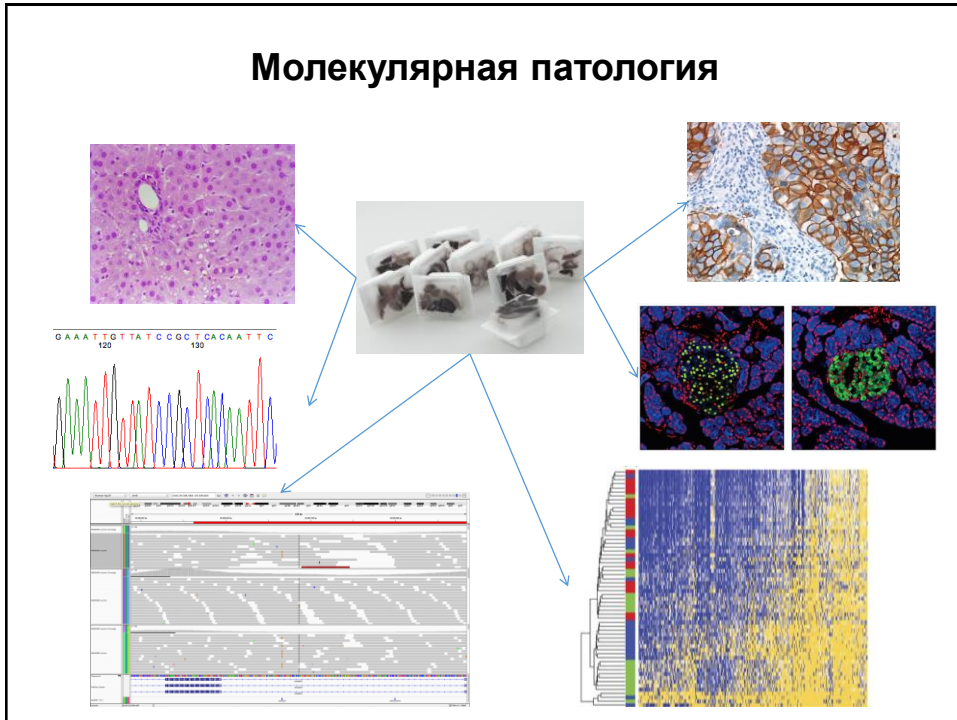
FISH: перестройка гена *EWSR1*

ОТ-ПЦР: *EWSR1-FLI1*

Мелкоклеточная остеосаркома



Молекулярная патология

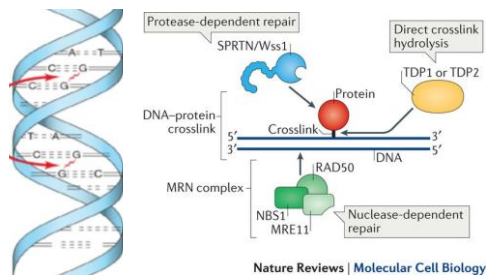
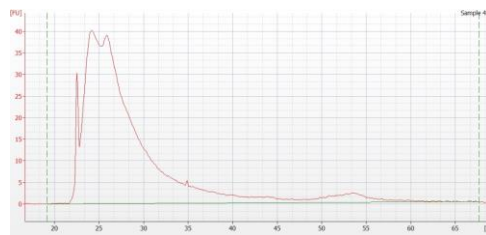


Особенности НК, выделенных из фиксированной ткани

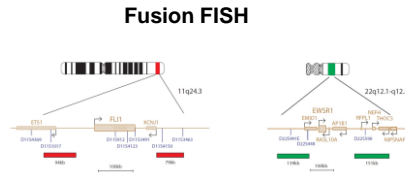
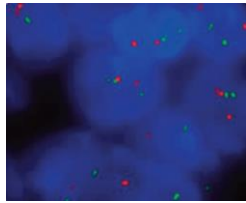
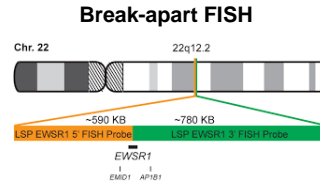
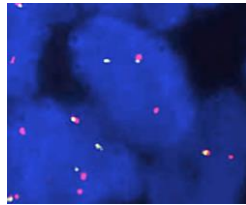
- ✓ Фрагментация НК (длина фрагментов ДНК ≈ 150 бп, РНК ≈ 100 бп)
- ✓ Образование ковалентных связей между цепями ДНК
- ✓ Образование сшивок ДНК-белок
- ✓ Потеря пуриновых оснований

Причины

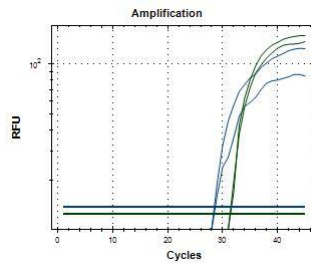
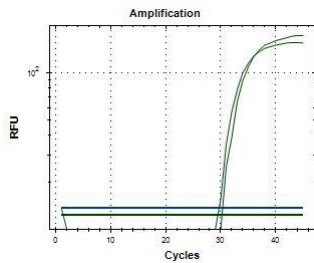
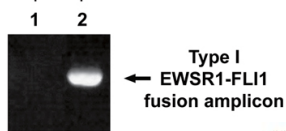
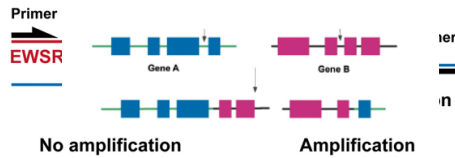
- ✓ Чрезмерная фиксация
- ✓ Кислотность фиксатора
- ✓ Агрессивная декальцинация ткани



Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)

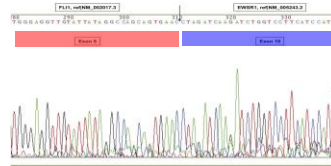
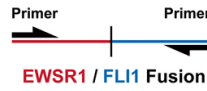


Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией



Секвенирование

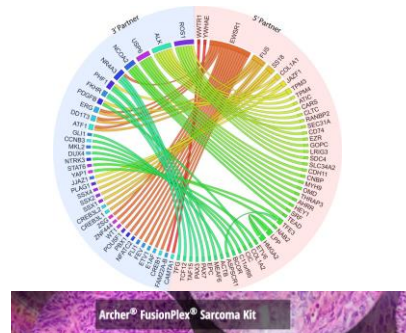
Секвенирование ампликонов по Сенгеру



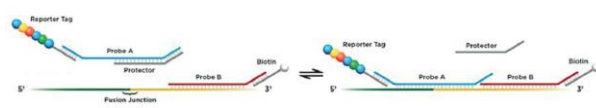
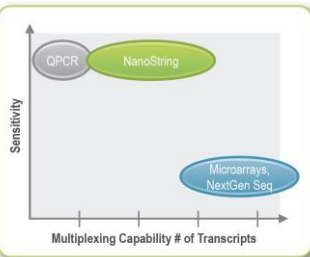
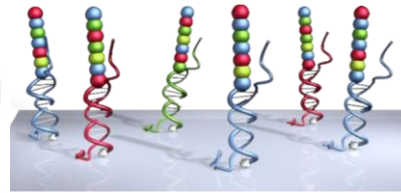
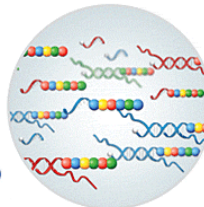
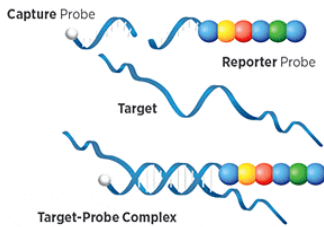
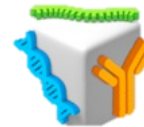
Секвенирование РНК (транскриптома)



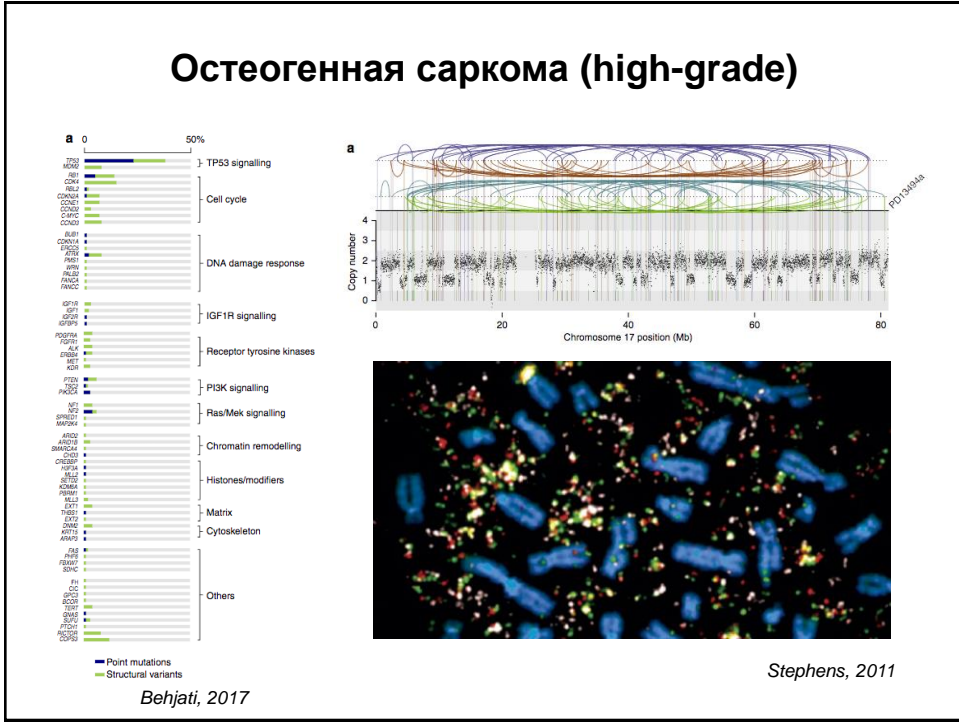
Таргетное секвенирование



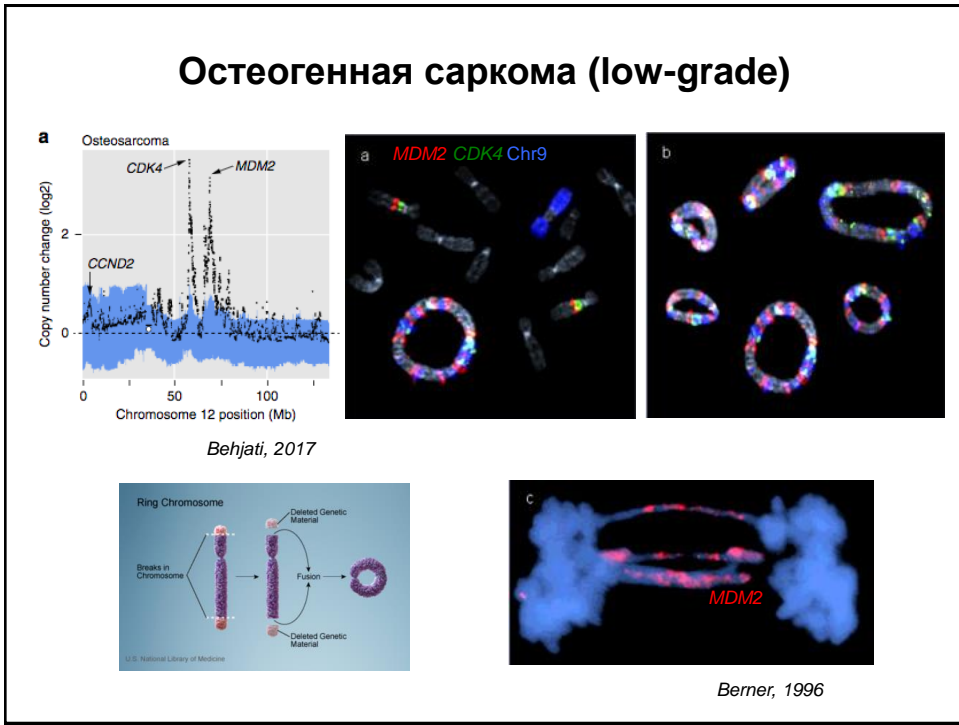
Nanostring: анализ CNV, экспрессии генов и белков



Остеогенная саркома (high-grade)

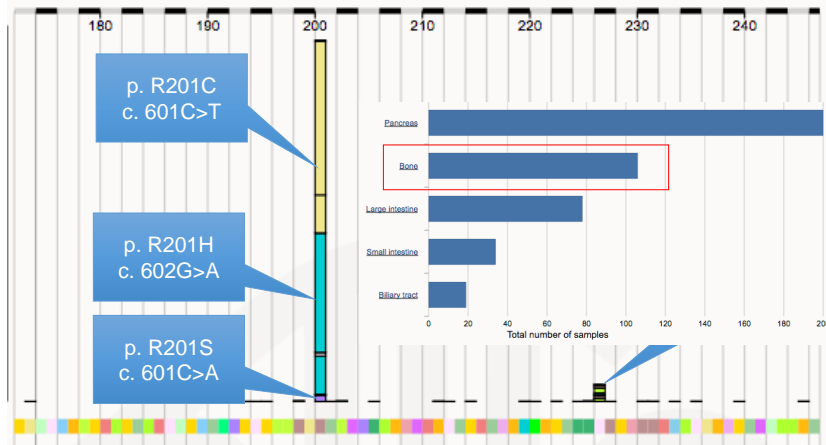


Остеогенная саркома (low-grade)



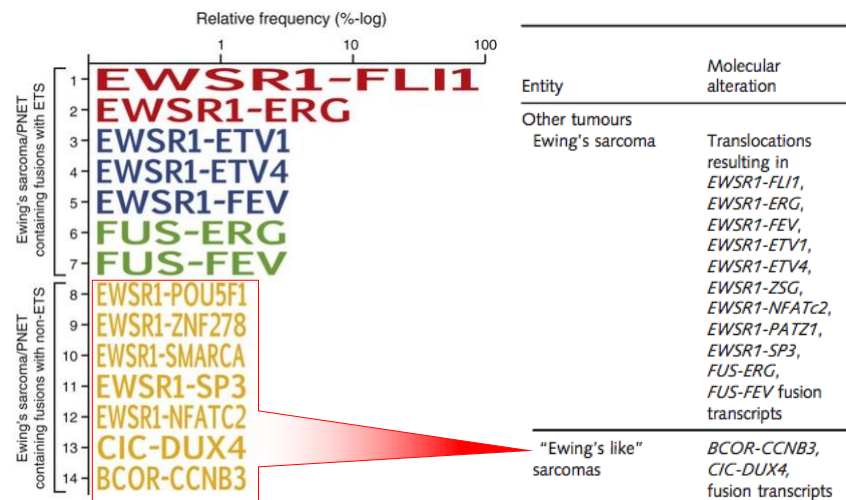
Фиброзная дисплазия

Нуклеотидные замены в гене GNAS



COSMIC database, 2017

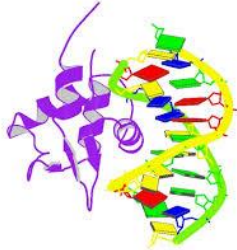
Саркома Юинга



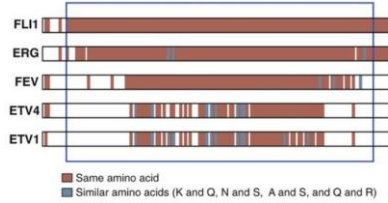
Puls, 2014

Е-26 (эритробласт) трансформационно-специфичные транскрипционные факторы (ETS)

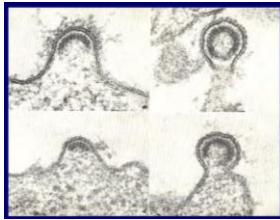
ДНК-связывающий домен транскрипционных факторов ETS



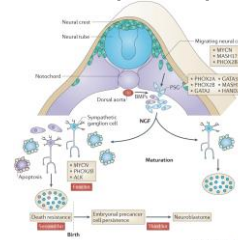
Гомология аминокислотной последовательности ДНК-связывающих доменов ETS



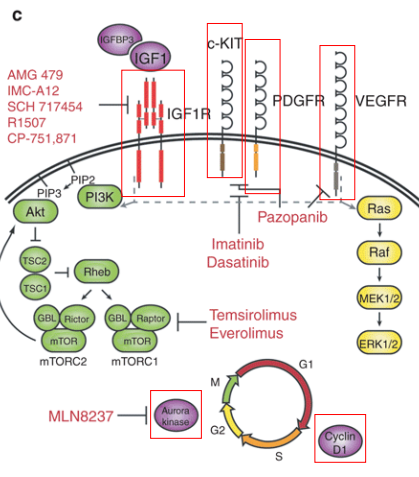
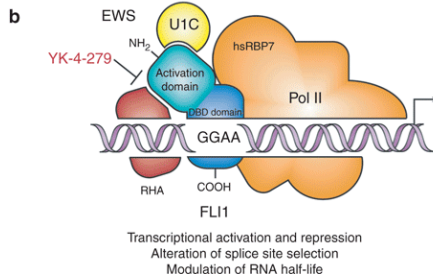
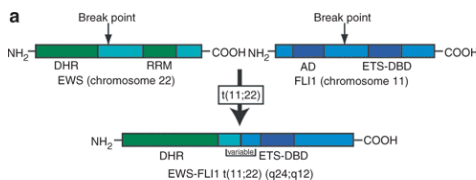
Вирус мышинной (эритробластной) лейкемии Френда



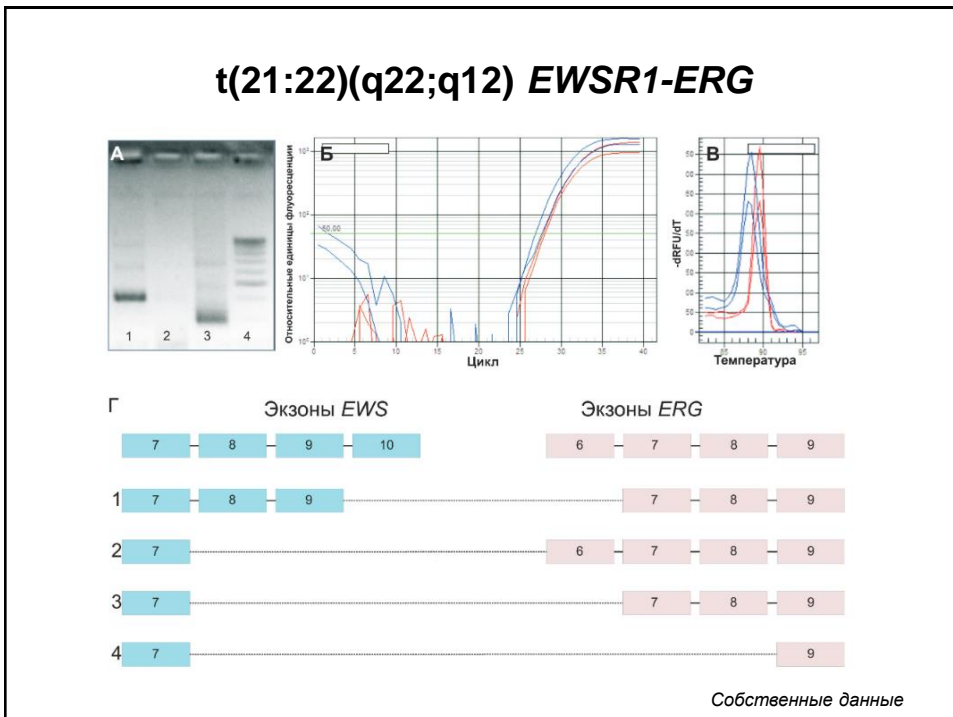
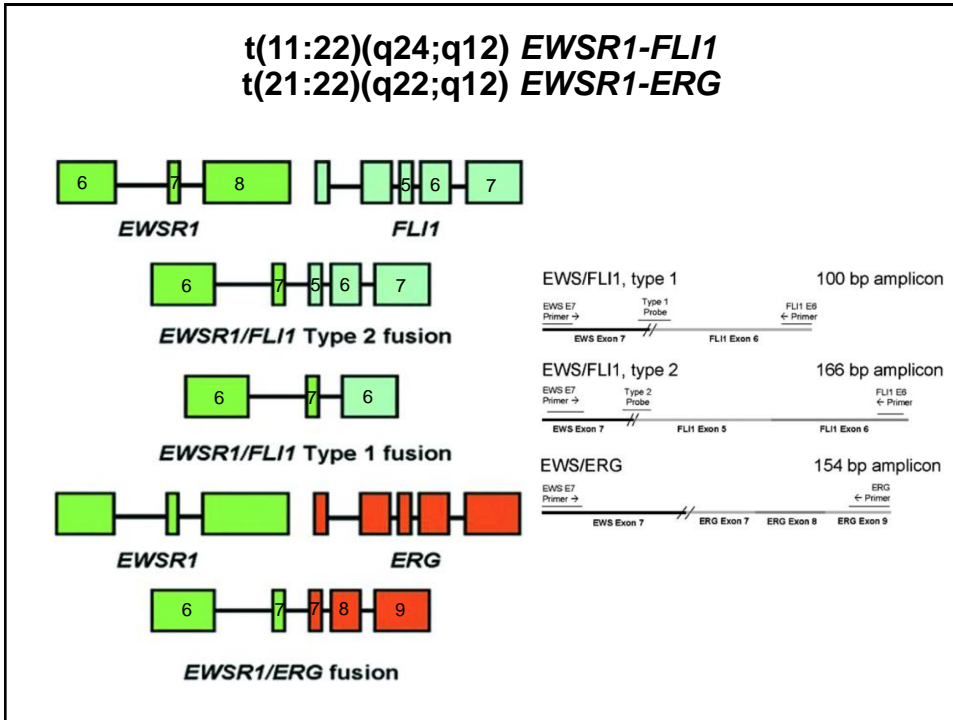
ETS1 регулирует миграцию клеток нервного гребня



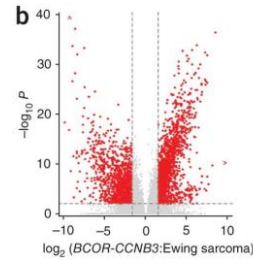
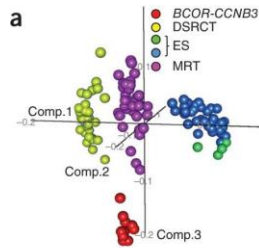
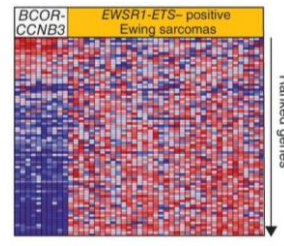
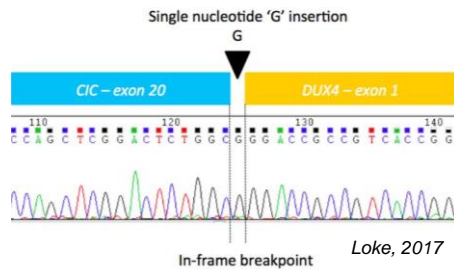
Биология химерного гена *EWSR1-FLI1*



Anderson, 2012



«Юингоподобные» саркомы



Pierron 2012

Дифференциальная диагностика сарком

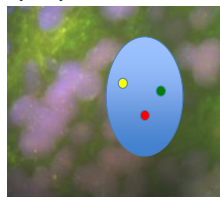
Пациент С.В., 16 лет 11 месяцев

Мультифокальное поражение
костей скелета

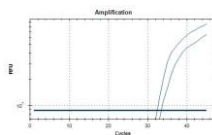
Дифференциальный диагноз:

- Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
- Неходжкинская лимфома
- Полиоссальная саркома Юинга
- Мелкоклеточная остеосаркома

Перестройка гена *EWSR1*



Химерный транскрипт
EWSR1-FLI1 тип1



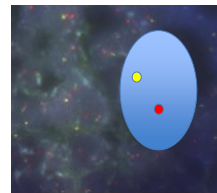
Пациент П.А., 1 год 5 месяцев

Опухоль правой плечевой кости

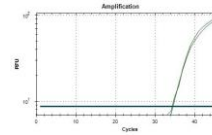
Дифференциальный диагноз:

- Недифференцированная саркома
- Остеосаркома
- Саркома Юинга

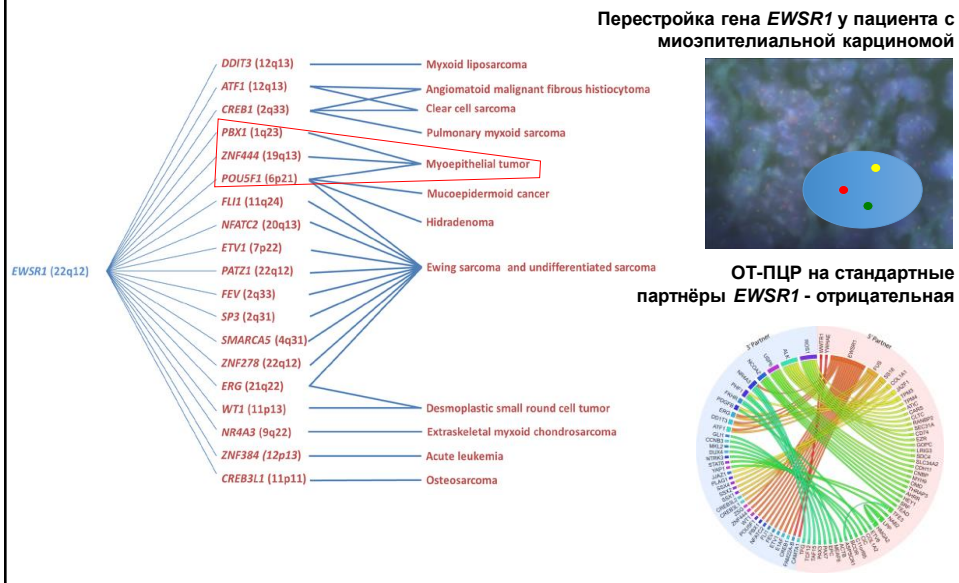
Делеция 3' конца гена *EWSR1*



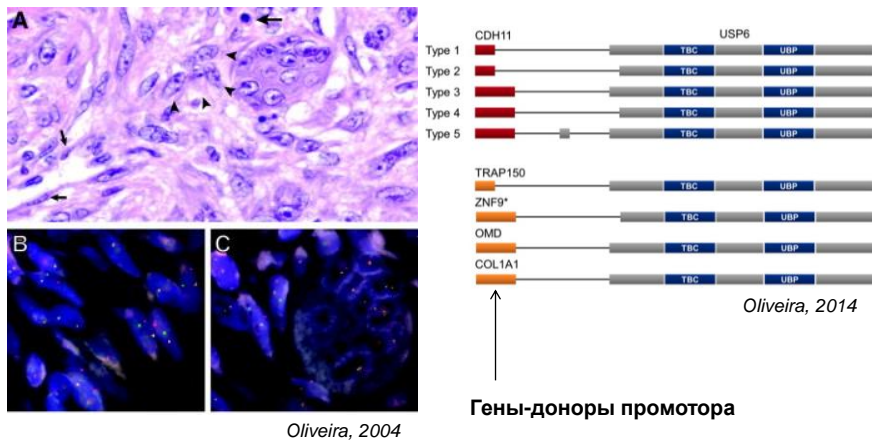
Химерный транскрипт
EWSR1-FLI1 тип2



Перестройки гена *EWSR1* при различных опухолях



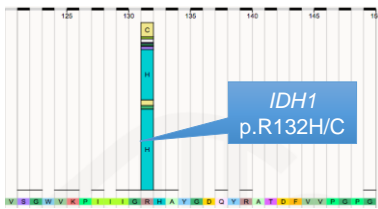
Аневризмальная костная киста



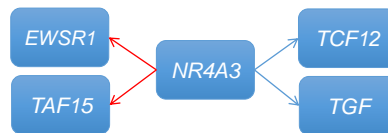
t(16;17)(q22;p13) *CDH11-USP6* (перестройка *USP6*)
 выявляется в веретеновидных клетках АКК, но не в гигантских многоядерных клетках

Опухоли, образующие хрящ

- Энхондрома
 - Периостальная хондрома
 - Grade 1/2 хондросаркома
 - Grade 3, дедифференцированная хондросаркома
- Мутации в компонентах путей RB1 и HH, *COL2A1*



- Остеохондрома:
Гомозиготная потеря *EXT1*
- Мезенхимальная хондросаркома:
Химерные гены *HEY1-NCOA2* и *IRF2BP2-CDX1*
- Экстраскелетная миксоидная хондросаркома:
Химерные гены



Благодарности



Лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики
НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева:
Ю.В. Ольшанская
А.Н. Казакова
О.И. Солдаткина
Л.В. Земцова



Отделение патологической анатомии
НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева:
Д.М. Коновалов
В.Ю. Рощин



Отделение патологической анатомии
ФГБУ РДКБ:
Д.В. Рогожин