

Наследственные синдромы в онкологии. Стандарты и трудности клинической интерпретации данных NGS

Гордиев М.Г.
Национальный Биосервис
КГМА Казань

Что нам известно?

5-10% случаев РМЖ и 15-20% РЯ – наследственные (имеют генетическую зависимость)!

В год приблизительно 6500 и 2500 новых случаев наследственных РМЖ и РЯ соответственно.



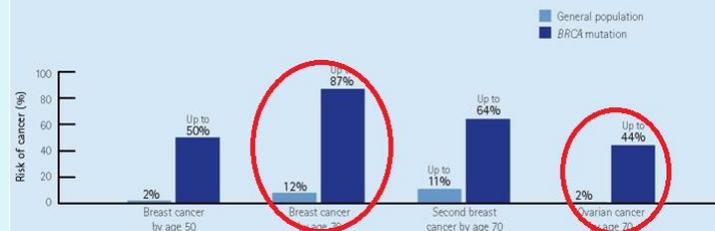
Здоровые носители мутаций BRCA1/2

Риск в течении жизни у здоровых носителей BRCA:

- Рака молочной железы – 85%;
- Рака яичников – 50%

BRCAanalysis

Mutations Dramatically Increase the Risk of Developing Cancer

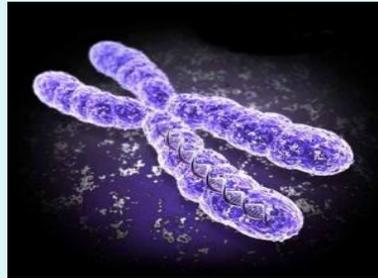


Мутации в генах BRCA1/2 в разных популяциях Европы [36]

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

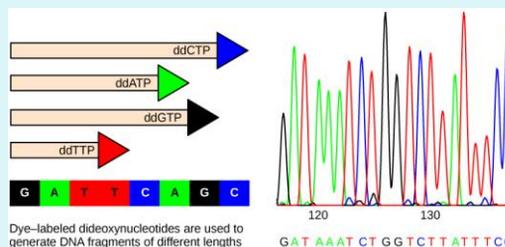
Данные РКОД МЗ РТ 2010-2012

- - Обследовано порядка 380 больных женщин сотягощенным семейным анамнезом на предмет самых распространенных мутаций в гене BRCA1-2;
- - из них изученные мутаций встретились в 4 % (8 женщин), что крайне мало. (стандартная ПЦР панель - 5382ins, 4153delA, T300G, 185delAG)



Пилотный проект в 2013 г.

- - 10 женщин с наследственным РМЖ,
- - анализ экзонной последовательности гена BRCA1 секвенированием по Сэнгеру



Пилотный проект – анализ всех экзонов BRCA1-2 у 10 пациенток

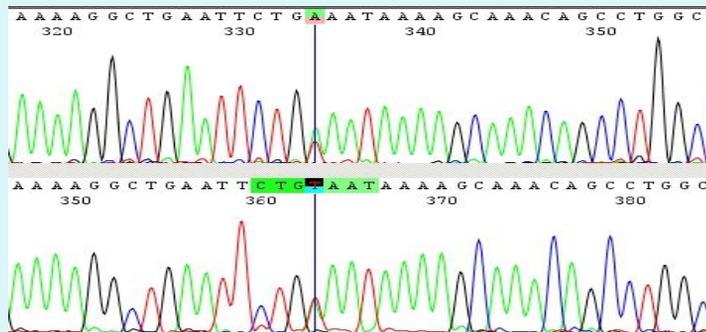
- Больная К.
- Отягощенный наследственный анамнез
- 30.09.2004 – серозная аденокарцинома яичников
- 06.12.2012 – инфильтрирующая протоковая карцинома молочной железы, высокой степени злокачественности
- мутаций *300T>G*, *2080delA*, *185delAG*, *3875delGTCT*, *3819delGTAAA*, *5382insC* *4153delA* не обнаружено



Из личного архива Гордиева М.Г.

Primer of the Molecular Biology

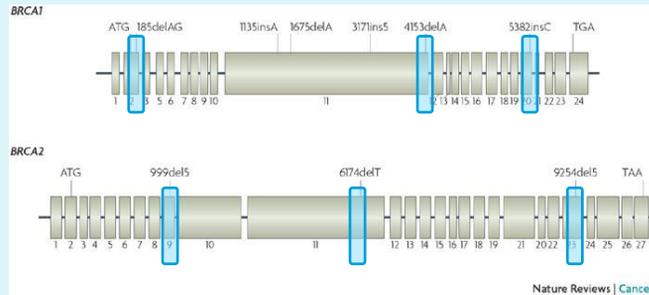
Данные РКОД МЗ РТ



- У исследуемого образца в экзоне 5 была обнаружена нуклеотидная замена *c.915T>A* в гетерозиготном состоянии (референсная последовательность NM_007294.3), приводящая к замене аминокислоты на стоп-кодон в положении 305 аминокислотной последовательности белка (*p.Cys305**).

Из личного архива Гордиева М.Г.

ПЦР-анализ частых мутаций



- Диагностируются 4-10 частых мутаций из более чем 3000 описанных патогенных в базах данных

Вывод!

- У жителей Поволжья (Республики Татарстан) существуют отличные частоты мутаций в генах BRCA1-2;
- Консультирование по наследственным РМЖ и РЯ доступно далеко не всем
- Стало понятно, что необходим поиск «своих» частот



Primer of the Molecular Biology of Cancer, 2011

Из личного архива Гордиева М.Г.

Клинические задачи

Основные задачи!

Анализ частот мутаций в генах, ассоциированных с наследованным РМЖ и РЯ,

Анализ частот мутаций в генах которые формируют синдром хромосомной нестабильности – телеангиэктазию атаксию (А-Т), анемию Fanconi (FA), синдром Неймегена (NBS) синдрома Блюма (BS) и др,

Анализ частот мутаций в генах которые формируют другие наследственные онкологические синдромы – наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишки (HNPCC – Линч синдром), болезнь Гиппеля-Линдау, семейный аденоматозный полипоз, синдром дисплатического невуса, синдром Каудена, синдром Peutz-Jeghers, синдром MUTYH, и др,

Выбранная панель

- 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

Какие пациентки?

- РМЖ или РЯ;
 - Возраст до 55 лет;
 - Обедненный рецепторный статус у пациенток с РМЖ;
 - РМЖ или РЯ, или иные наследованные формы онкологии у родственников 1-2 линии родства, (информация из канцер регистра о лечении, стадии, выживаемости и так далее)
- Национальность!

Участники исследования – клиническое звено !

Республика Татарстан, Республика Башкортостан; Ульяновская область; Оренбургская область, Самарская область; Кировская область; Нижегородская область, Екатеринбургская область; Саратовская область; Республика Удмуртия

Лабораторные- технические задачи

Варианты решения

- Платформа Thermo Fisher Scientific – Ion S5, AmpliSeq
- Платформа Illumina – MiSeq, TruSeq, Agilent, NimbleGen
- Биоинформатика – Ion Reporter, Illumina BaseSpace, собственное решение

Выбор

MiSeq + NimbleGen SeqCap + собственная биоинформатика

Причины

MiSeq – распространенная платформа с наивысшим качеством секвенирования

NimbleGen SeqCap EZ – гибкое решение, контроль себестоимости

Собственная биоинформатика – возможность внедрения новых методов

Рабочие группы – схема взаимодействия



- Дизайн исследования
- Выбор генов кандидатов
- Сбор клинических образцов
- Интерпретация



- Подготовка библиотек,
- Секвенирование

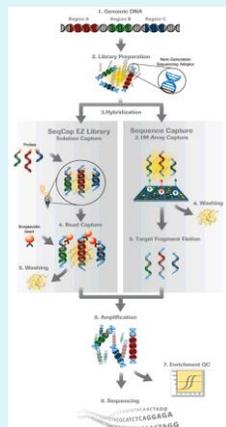


- Дизайн панели
- Биоинформационный анализ

Первые результаты (лабораторные)

Казанский федеральный университет!
2 недели - 48 образцов!
(среднее покрытие 200)

Roche Nimblegen



MiSeq

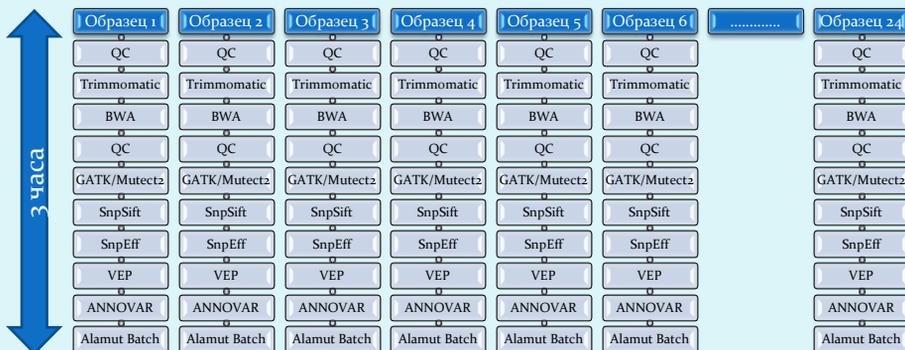


Временная диаграмма

- Общее время на один образец – 30 мин
- Общее время 24 образцов – 12 часов
- Общее время 96 образцов – 48 часов

Время – основное требование к биоинформационной обработке

FASTQ от 24-96 образцов на 24-96 виртуальных машинах

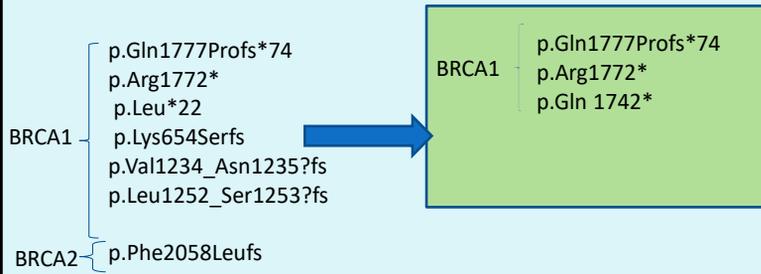


Результат автоматического анализа

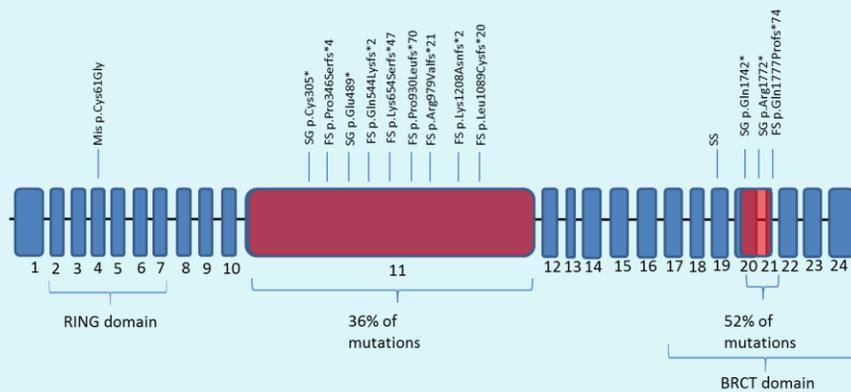
- BRCA2
- chr13:32911442
- NM_000059.3:c.2957dup
- p.Asn986Lysfs*2
- Read/allele depth, allelic balance
- dbSNP, gnomAD, OMIM
- ClinVar, COSMIC, BIC+HGMD Professional
- Ссылки на PubMed
- PolyPhen2, MutationTaster, FATHMM, CADD13, DANN и т.д.
- Классификация ENIGMA, ACMG, InSiGHT
- Встречаемость в локальной выборке (более 100 образцов)

Первые результаты
(клинические)

Самые частые мутации BRCA1-2 встречаются не более 25%!!



BRCA1

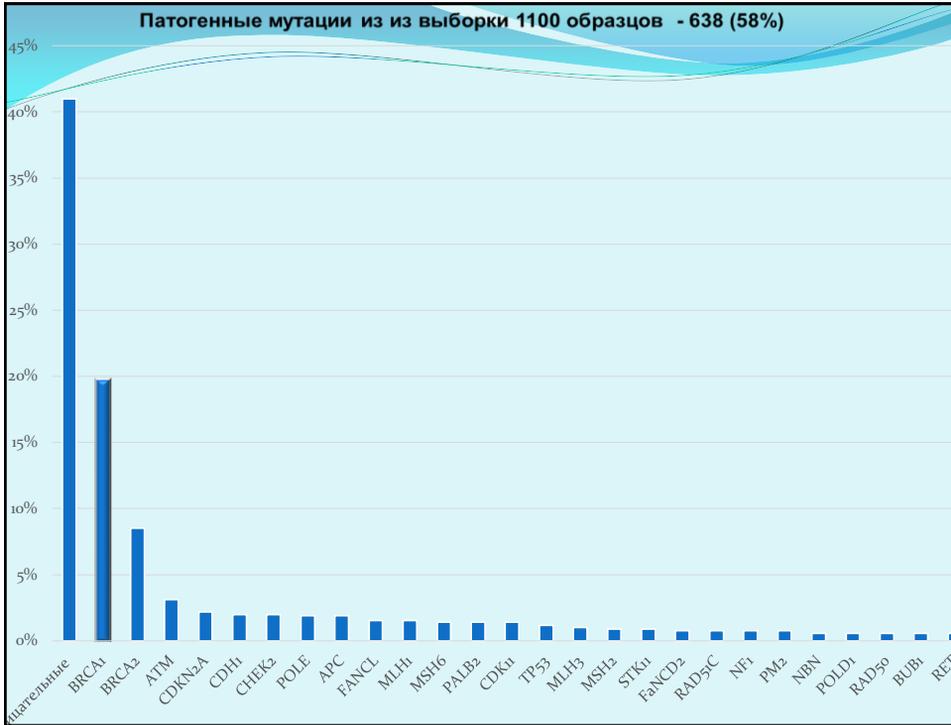


Создана локальная база по частотам наследственных РМЖ и РЯ (1500 case)

Gene	hg19	Transcript:cDNA	Protein	Quantity
BRCA1	chr17:41215382	NM_007300.3:c.5224C>T	p.Gln1742*	2
BRCA1	chr17:41209079	NM_007300.3:c.5329dup	p.Gln1777Profs*74	9
BRCA1	chr17:41258504	NM_007300.3:c.181T>G	p.Cys61Gly	2
BRCA1	chr17:41246513	NM_007300.3:c.1034_1035insC	p.Pro346Serfs*4	1
BRCA1	chr17:41245587	NM_007300.3:c.1961del	p.Lys654Serfs*47	1
BRCA1	chr17:41209095	NM_007300.3:c.5314C>T	p.Arg1772*	2
BRCA1	chr17:41243924	NM_007300.3:c.3624del	p.Lys1208Asnfs*2	1
BRCA1	chr17:41245587	NM_007300.3:c.1961del	p.Lys654Serfs*47	1
BRCA1	chr17:41244614	NM_007300.3:c.2934del	p.Arg979Valfs*21	1
BRCA1	chr17:41244282	NM_007300.3:c.3266del	p.Leu1089Cysfs*20	1
BRCA1	chr17:41215890	NM_007300.3:c.5215+1G>T	- (сайт сплайсинга)	1
BRCA1	chr17:41244761	NM_007300.3:c.2787del	p.Pro930Leufs*70	1
BRCA1	chr17:41246083	NM_007300.3:c.1465G>T	p.Glu489*	1
BRCA1	chr17:41245918	NM_007300.3:c.1630del	p.Gln544Lysfs*2	1
BRCA1	chr17:41246633	NM_007294.3:c.915T>A	p.Cys305*	1
BRCA2	chr13:32900279	NM_000059.3:c.468dup	p.Lys157*	1
BRCA2	chr13:32906625	NM_000059.3:c.1010_1011insTG	p.Asp339Leufs*11	1
BRCA2	chr13:32906576	NM_000059.3:c.965_966dup	p.Val323Lysfs*2	2
BRCA2	chr13:32907409	NM_000059.3:c.1796_1800del	p.Ser599*	1
BRCA2	chr13:32968950	NM_000059.3:c.9381G>A	p.Trp3127*	1
BRCA2	chr13:32968836	NM_000059.3:c.9269del	p.Phe3090Serfs*14	1
BRCA2	chr13:32972745	NM_000059.3:c.10095_10096insT	p.Ser3366*	2
BRCA2	chr13:32906843	NM_000059.3:c.1231del	p.Ile411Tyrfs*19	1
BRCA2	chr13:32915113	NM_000059.3:c.6622_6623del	p.Asn2208Tyrfs*16	1
BRCA2	chr13:32915062	NM_000059.3:c.6574del	p.Met2192Trpfs*14	1
BRCA2	chr13:32914265	NM_000059.3:c.5773del	p.Gln1925Argfs*38	1
CDH1	chr16:68844220	NM_004360.4:c.808T>G	p.Ser270Ala	2
MUTYH	chr1:45800146	NM_001128425.1:c.74G>A	p.Gly25Asp	1
MUTYH	chr1:45800167	NM_001128425.1:c.53C>T	p.Pro18Leu	1
CHEK2	chr22:29091857	NM_001005735.1:c.1229del	p.Thr410Metfs*15	1
CHEK2	chr22:29099504	NM_001005735.1:c.1022_1026del	p.Tyr341Cysfs*12	1
CHEK2	chr22:29090060	NM_001005735.1:c.1550G>A	p.Arg517His	1
MUTYH	chr1:45797228	NM_001128425.1:c.1187G>A	p.Gly396Asp	2
RAD51C	chr17:56801399	NM_058216.2:c.905-2_905-1del	- (splice site)	1
CHEK2	chr22:29130389	NM_001005735.1:c.319+2T>A	- (splice site)	2
MUTYH	chr1:45798269	NM_001128425.1:c.667A>G	p.Ile223Val	1
MSH2	chr2:47630353	NM_000251.2:c.23C>T	p.Thr8Met	1
FANCI	chr15:89838324	NM_001113378.1:c.2635C>T	p.Arg879*	1

Создана локальная база по спорадическим РМЖ и РЯ (200 case)

Gene	hg19	Transcript:cDNA	Protein	Quantity
BRCA1	chr17:41215382	NM_007300.3:c.5224C>T	p.Gln1742*	2
BRCA1	chr17:41209079	NM_007300.3:c.5329dup	p.Gln1777Profs*74	9
BRCA1	chr17:41258504	NM_007300.3:c.181T>G	p.Cys61Gly	2
BRCA1	chr17:41246513	NM_007300.3:c.1034_1035insC	p.Pro346Serfs*4	1
BRCA1	chr17:41245587	NM_007300.3:c.1961del	p.Lys654Serfs*47	1
BRCA1	chr17:41209095	NM_007300.3:c.5314C>T	p.Arg1772*	2
BRCA1	chr17:41243924	NM_007300.3:c.3624del	p.Lys1208Asnfs*2	1
BRCA1	chr17:41245587	NM_007300.3:c.1961del	p.Lys654Serfs*47	1
BRCA1	chr17:41244614	NM_007300.3:c.2934del	p.Arg979Valfs*21	1
BRCA1	chr17:41244282	NM_007300.3:c.3266del	p.Leu1089Cysfs*20	1
BRCA1	chr17:41215890	NM_007300.3:c.5215+1G>T	- (сайт сплайсинга)	1
BRCA1	chr17:41244761	NM_007300.3:c.2787del	p.Pro930Leufs*70	1
BRCA1	chr17:41246083	NM_007300.3:c.1465G>T	p.Glu489*	1
BRCA1	chr17:41245918	NM_007300.3:c.1630del	p.Gln544Lysfs*2	1
BRCA1	chr17:41246633	NM_007294.3:c.915T>A	p.Cys305*	1
BRCA2	chr13:32900279	NM_000059.3:c.468dup	p.Lys157*	1
BRCA2	chr13:32906625	NM_000059.3:c.1010_1011insTG	p.Asp339Leufs*11	1
BRCA2	chr13:32906576	NM_000059.3:c.965_966dup	p.Val323Lysfs*2	2
BRCA2	chr13:32907409	NM_000059.3:c.1796_1800del	p.Ser599*	1
BRCA2	chr13:32968950	NM_000059.3:c.9381G>A	p.Trp3127*	1
BRCA2	chr13:32968836	NM_000059.3:c.9269del	p.Phe3090Serfs*14	1
BRCA2	chr13:32972745	NM_000059.3:c.10095_10096insT	p.Ser3366*	2
BRCA2	chr13:32906843	NM_000059.3:c.1231del	p.Ile411Tyrfs*19	1
BRCA2	chr13:32915113	NM_000059.3:c.6622_6623del	p.Asn2208Tyrfs*16	1
BRCA2	chr13:32915062	NM_000059.3:c.6574del	p.Met2192Trpfs*14	1
BRCA2	chr13:32914265	NM_000059.3:c.5773del	p.Gln1925Argfs*38	1
CDH1	chr16:68844220	NM_004360.4:c.808T>G	p.Ser270Ala	2
MUTYH	chr1:45800146	NM_001128425.1:c.74G>A	p.Gly25Asp	1
MUTYH	chr1:45800167	NM_001128425.1:c.53C>T	p.Pro18Leu	1
CHEK2	chr22:29091857	NM_001005735.1:c.1229del	p.Thr410Metfs*15	1
CHEK2	chr22:29099504	NM_001005735.1:c.1022_1026del	p.Tyr341Cysfs*12	1
CHEK2	chr22:29090060	NM_001005735.1:c.1550G>A	p.Arg517His	1
MUTYH	chr1:45797228	NM_001128425.1:c.1187G>A	p.Gly396Asp	2
RAD51C	chr17:56801399	NM_058216.2:c.905-2_905-1del	- (splice site)	1
CHEK2	chr22:29130389	NM_001005735.1:c.319+2T>A	- (splice site)	2
MUTYH	chr1:45798269	NM_001128425.1:c.667A>G	p.Ile223Val	1
MSH2	chr2:47630353	NM_000251.2:c.23C>T	p.Thr8Met	1
FANCI	chr15:89838324	NM_001113378.1:c.2635C>T	p.Arg879*	1



Создана база данных по онкологическому фенотипу (онкологический, семейный анамнез, национальность, район проживания)

Идентификатор	Ген	Семейный анамнез	Национальность	Район проживания	Онкологический фенотип							
(12) 29	ATM	BC	52	52	0	0	0	Родная сестра	-	Нурлат р/н	татары	
(17) 28	-	BC	58	58	0	0	3+	Родная сестра	-	Нурлат р/н	татары	
(24) 34	-	BC	60	60	7	7	0	дочь	-	Ардатовский р/н	татары	
(26) 26	BRCA1	BC	79	79	0	0	0	мать, сестра	-	Зеленодольский р/н	татары	
(10) 20	APC	BC	47	47	7	0	3	мать	-	Казань	татары	
(21) 31	-	BC	60	60	0	0	0	дочь	Тетя - рак пищевода	Лавиновский р/н	татары	
(42) (4 и 6) 14	-	BC	63	61 PR 63 РМЖ	0	0	0	нет данных	дочь - РР	Бугульминский р/н	татары	
(1) 18	-	BC	58	58	7	7	7	нет данных	Мать - отец рак простаты	г. Борно	татары	
(6) 13	APC	BC	27	27	0	0	1+	две сестры	-	Казань	татары	
(11) 27	ATM	BC	78	78	0	0	3+	Тетя	Отец, сводная - рак легкого	Казань	татары	
(16) 15	CDH1	BC	51	51	8	8	1+	мать	нет	Кувсин р/н	татары	
(19) 25	MLH1	BC	49	48, близнец 47	0	0	2+	мать, тетя	-	Зеленодольский р/н	татары	
(20) 30	APC	BC	52	52	8	0	0	тетя по отцу - рак груди; бабушка по отцу - рак печени; дед по отцу - рак простаты	-	Ульяновская обл.	татары	
(22) 32	-	BC	39	39	0	0	0	мать, сестра	-	Лавиновский р/н	татары	
(23) 23	BRCA2	BC	35	35	7	7	0	мать	-	Лавиновский р/н	татары	
(25) 44	-	BC	78	78	0	0	0	тетя, св. две дочери, сестра, дед	Рак желудка у дяди	Казань	татары	
(26) 35	-	BC	56	56	8	3	3+	тетя, мама	-	Акпатовский р/н	татары	
(29) 40	-	BC	54	54	0	0	3	нет данных	Сестра, племянница	Сабаньинский р/н	татары	
(30) 41	-	BC	66	66	4	0	3+	Мама	-	Казань	татары	
(31) 42	-	BC	49	49	8	0	0	мама, тетя	-	Актюбинский р/н	татары	
(37) 37	BRCA1	OC	59	59	выбрано/дана	0	0	средняя сестра	старшая сестра РР, отец, рак простаты	И.о. Башкирии	татары	
(18) 23	BRCA2	BC	70	МКМ Т0 полип эн	0	0	1+	сестра рак груди, умерла в 6 лет	рак легкого, боит - лейкоз	Башкирский р/н	татары	
(40) 2 + (7) 12	BRCA1	BC	53	48 PR 53 РМЖ	0	0	0	мама, рак легкого	-	Казань	татары	
(30) 43	BRCA2	BC	55	55	7	5	0	мама, рак легкого	тетя - рак желудка	Елабужский р/н	татары	
(35) 5	FANCL	BC	54	54	0	0	3+	тетя	-	Нурлат р/н	татары	
(32) 45	BRCA2	BC	49	38, в 49 повтор	7	7	0	тетя	-	Казань	татары	
(48) 45	BRCA2	BC	32	32	5	4	1+	мама, бабушка	-	Омский улусский р/н	татары	
(31) 5	BRCA2	BC	42	42	7	4	2+	Мать	рак желудка у брата	Тетюшский р/н	татары	
(13) 22	BRCA1	BC	53	53	0	0	0	2 тетя по маме	РМЖ Мама - РР, тетя по отцу - рак пищевода	Александровский р/н	татары	
(15) 26	BRCA2	BC	48	48	0	0	0	родная сестра	отец, рак легкого	Мамарышский р/н	татары	
(19) 17	-	BC	60	60	8	3	0	Мать	-	Топкинский р/н	татары	
(8) (7 и 44) 17	-	BC	46	46	3	6	0	Мать	-	Зеленодольск	татары	
(28) 39	-	BC	78	78	8	3	0	дочь	дочь РР	Азнавурский р/н	татары	
7	BRCA1	BC	44	44	0	0	0	тетя, тетя	рак желудка у дяди	Мамарышский р/н	татары	
47	-	BC	59	59	8	0	0	мать, бабушка	-	Акпатовский р/н	татары	
48	-	BC	49	49	0	0	0	мама	-	Елабужский р/н	татары	
49	-	BC	44	44	0	0	0	мама	-	Казань	татары	
50	BRCA2	BC	50	50	8	8	0	тетя по маме и родная сест	-	Казань	татары	
51	-	BC	53	53	4	0	3+	мама	-	Казань	татары	
52	BRCA1	APC	29	29	7	5	2+	мама	-	Зеленодольск	татары	
53	BRCA2	BC	60	опух. 64 РМЖ	2	3	3	нет данных	-	тета	г. Астрахань	татары
54	BRCA2	BC	54	54	0	3	2+	мама	-	89	русская	русская
55	BRCA2	BC	45	31	8	7	0	мама, бабушка	пропорядный брат - рак желудка, родная сестра, бабушка - рак	поско	иметь вверху	
56	FANCL	BC	59	59	7	2	0	мама, бабушка	пропорядный брат - рак желудка, родная сестра, бабушка - рак	поско	иметь вверху	
57	BRCA1	BC	50	DK 50 племянца	3	0	0	мама	-	Казань	русская	

Средний возраст манифестации (собственные данные) Возрастной клинический портрет носителей

	РЯ	РМЖ
BRCA1	53	44
BRCA2	56	46
CHEK2	41	40
без мутаций	59	51

Распределение по фенотипу

BRCA1 позитивный РМЖ (86)

- трижды негативный 64%
- эстр+, прог+, HER2-, - 11,6%
- HER2+, - 14,2%

BRCA2 позитивный РМЖ (44):

- HER2+, - 38%
- эстр+, прог+, HER2-, 32%
- трижды негативный 27%

Сложности?

Проблемы интерпретации

HGMD Professional,
CentoMD, ClinVar и др.

Частота в популяции

Предсказание эффекта

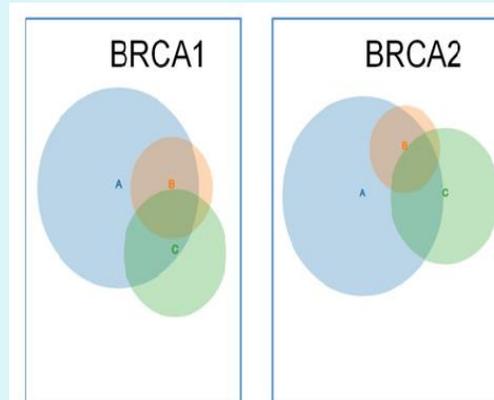
Фенотип

Проблема – нет унифицированной базы данных по BRCA1-2

NCBI ClinVar – A:
5986 вариантов

COSMIC – B:
3262 вариантов variants

HGMD – C:
3913 вариантов



HGMD Professional, CentoMD, ClinVar и др.

- Источник справочной информации о публикациях, в которых мутация признавалась патогенной
- Достоверность записей различается между базами данных
- Обязательна работа со статьями (один и тот же вариант может представлен в разных классификациях)

Популяционные частоты

- Частота варианта в общей популяции – ключевой критерий для клинической интерпретации
- Частота аллели выше ожидаемой для заболевания – аргумент в пользу непатогенности варианта

Популяционные частоты

Информация о популяционных частотах в РФ отсутствует!!!

Популяционные частоты

- На 1000 образцов – 86 мутаций, встречающихся более двух раз в нашей выборке и не встречающихся в 130 тыс. gnomAD
- 52 мутации, встречающиеся более двух раз и имеющие $OR > 20$ (популяция MAX из gnomAD)

Как интерпретировать?

Популяционные частоты

Обязателен анализ фенотипа!

- Только крупные выборки (больше 500-600 образцов и больше) позволяют сделать обоснованные выводы о патогенности неизвестных мутаций
- Использование только предикторов патогенности приводит как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам

Анализ фенотипа

Ген	Мутация	Вариант по базам
<i>BRCA1</i>	c.G2710T	VUS
<i>CHEK2</i>	c.319+2T>A	Патогенный (HGDM - 2004)
<i>APC</i>	c.C1009T	Патогенный (ClinVar - 2008)

Дальнейшее исследование....



Рабочие группы – ГАУЗ РКОД МЭ

- Еникеев Р.Ф. - дневной стационар №1; (руководитель клинической группы)
- Мухамедьярова Г.К. - химиотерапия №3
- Дружков М.О. - поликлиника РКОД

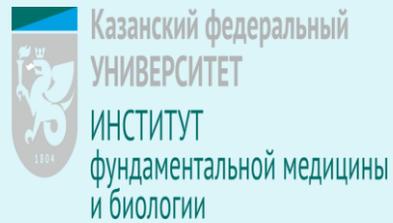
(сотрудники 14 онкологических диспансеров)



Рабочие группы - Казанский Федеральный университет

Лаборатория экстремальной биологии :

- Гусев О.А ; (руководитель направления)
Шагимарданова Е.И
- Шигапова Л.Х.;



Рабочие группы – ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва)

Лаборатория генетики:

- Никитин А.Г (руководитель лаборатории)
- Ходырев Д.С.
- Бровкина О.И.





Благодарю за внимание!