



NGS-диагностика наследственных и спорадических опухолей почки

н.с. лаборатории эпигенетики,
Аношкин Кирилл Игоревич

New Generation Sequencing

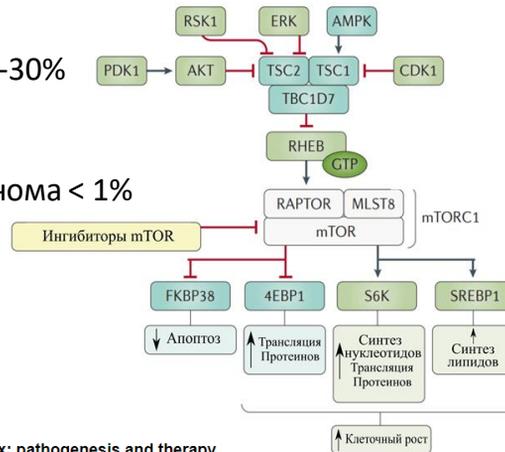


Наследственные опухоли почки

Заболевание	Частота встречаемости заболевания	Частота встречаемости опухолей почек	Ген	Количество экзонов
Гиппель — Линдау	1:53000	40%	VHL	3
Синдром Бёрта — Хога — Дьюба	1:200000	12-34%	FLCN	14
Туберозный склероз	1:6000 – 1:10000	80%	TSC1,TSC2	23, 42
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак	300 семей	10-16%	FH	10
Папиллярный почечно-клеточный рак	1:50000	-	MET	21

Поражения почек при туберозном склерозе

- Ангиомиолипома – 70%
- Эпителиальные кисты – 20-30%
- Онкоцитома - < 1%
- Эпителиоидная АМЛ < 1%
- Почечно-клеточная карцинома < 1%



Nat Rev Nephrol. 2016 Nov;14(11):704-716. doi: 10.1038/s41581-016-0059-6.

Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy.

Lam HC¹, Siroyky BJ², Henske EP³.

Спорадическая ангиомиолипома и NGS

PLoS One. 2011;6(9):e24919. doi: 10.1371/journal.pone.0024919. Epub 2011 Sep 16.

Angiomyolipoma have common mutations in TSC2 but no other common genetic events.

Qin W¹, Bajaj V, Malinowska J, Lu X, MacConaill L, Wu CL, Kwiatkowski DJ.

Author information

¹ Translational Medicine Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States of America.

Abstract

Renal angiomyolipoma are part of the PEComa family of neoplasms, and occur both in association with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and independent of that disorder. Previous studies on the molecular genetic alterations that occur in angiomyolipoma are very limited. We evaluated 9 angiomyolipoma for which frozen tissue was available from a consecutive surgical series. Seven of 8 samples subjected to RT-PCR-cDNA sequencing showed mutations in TSC2; none showed mutations in TSC1 or RHEB. Six of the seven mutations were deletions. We searched for 983 activating and inactivating mutations in 115 genes, and found none in these tumors. Similarly analysis for genomic regions of loss or gain, assessed by Affymetrix SNP6.0 analysis, showed no abnormalities. Loss of heterozygosity in the TSC2 region was commonly seen, except in patients with low frequency TSC2 mutations. We conclude that sporadic renal angiomyolipoma usually have mutations in TSC2, but not TSC1 or RHEB, and have no other common genomic events, among those we searched for. However, chromosomal translocations and gene fusion events were not assessed here. TSC2 inactivation by mutation is a consistent and likely necessary genetic event in the pathogenesis of most angiomyolipoma.

PMID: 21949787 PMCID: PMC3174984 DOI: 10.1371/journal.pone.0024919

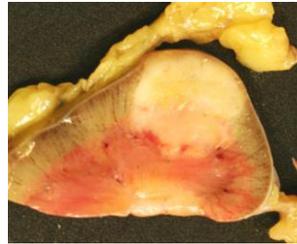
PLoS Genet. 2016 Aug; 12(8): e1006242.

Published online 2016 Aug 5. doi: 10.1371/journal.pgen.1006242

PMCID: PMC4975391

PMID: 27484029

Whole Exome Sequencing Identifies *TSC1/TSC2* Biallelic Loss as the Primary and Sufficient Driver Event for Renal Angiomyolipoma Development

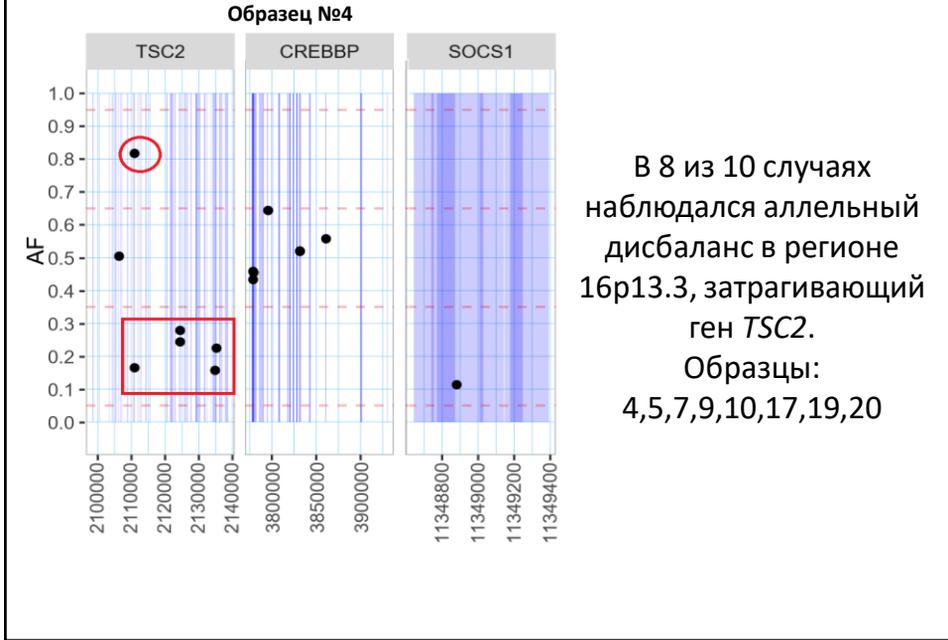


Спорадическая ангиомиолипома и NGS

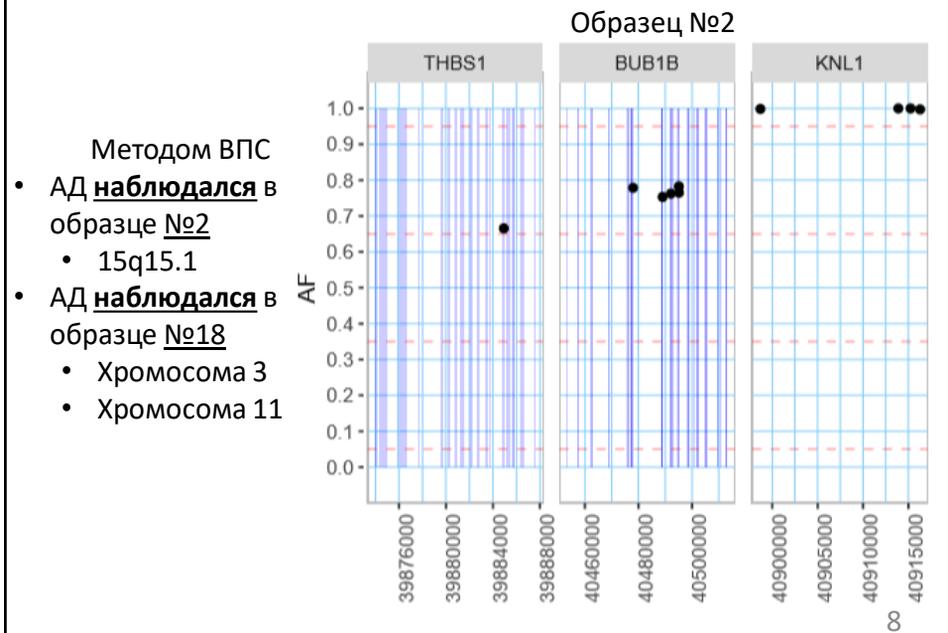
Гены	Количество образцов	№ образца
Два "удара" в <i>TSC2</i>	3	11,14,15
Один "удар" в <i>TSC2</i>	10	4,5,7,8,9,10,12,16,17,20
<i>SETD2</i>	1	2
<i>PDGFRA</i> и <i>STK36</i>	1	3
<i>CDC73</i>	1	13
<i>MET</i>	1	18
Суммарно найдено	17	
Точковых мутаций не найдено	3	1,6,19

Суммарное количество проанализированных образцов - 20

Спорадическая ангиомиолипома и NGS

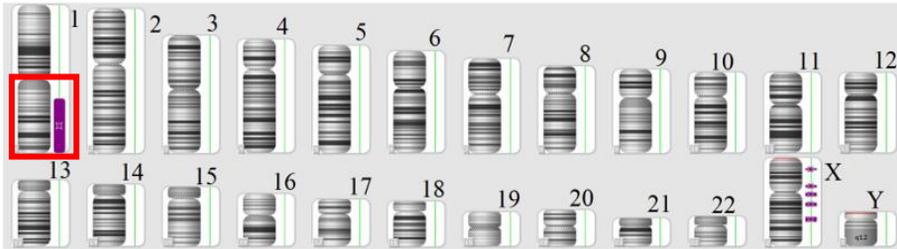


Спорадическая ангиомиолипома и NGS

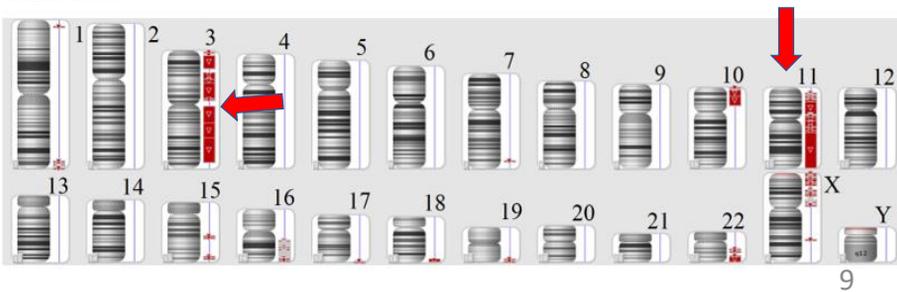


Спорадическая ангиомиолипома и NGS

Образец 13 Гомозиготная мутация в опухолевом образце в гене **CDC73 (1q31.2)**



Образец 18 Мутация в гене **MET (7q31.2)**



Резюме по исследованию сАМЛ почки

- В 10 из 14 (71,5%) случаев сАМЛ наблюдалась биаллельная инактивация гена *TSC2*
- В четырех случаях (образцы №2,3,13,18) наблюдались мутаций в других генах
- В образцах № 13 и 18 с метод молекулярно-генетического анализа позволил уточнить диагноз и диагностировать в случае №13 доброкачественную опухоль симптомокомплекса наследственного опухолевого синдрома с герминальной мутацией в *CDC73*, и злокачественную опухоль в образце №18
- Выявлены новые гены кандидаты и новые хромосомные регионы, повреждения которых могут быть причиной возникновения сАМЛ почки.

Bub1b

