

## Антионкоген РТЕН при раке кишечника: мутационный профиль и его закономерности

Научный руководитель – Серебрянский Илья Генрихович

*Павлов Валерий Александрович*

*Студент (бакалавр)*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра биоинформатики и медицинской кибернетики, Казань, Россия

*E-mail: pavlvalera3301@mail.ru*

На сегодняшний день рак толстой кишки (колоректальный рак, КРР) остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире, занимая четвертое место в структуре злокачественных новообразований. В России смертность населения от КРР занимает второе место. Для правильной диагностики и выбора лечебной стратегии перспективным является установление прогностического значения мутаций в ключевых генах КРР. РТЕН является геном-супрессором, который при раке кишечника часто инактивирован, в том числе и благодаря мутациям. Его инактивация приводит к бесконтрольному делению клетки, и, соответственно, росту опухолей. Мутационные спектры многих генов имеют ярко выраженную тканеспецифичность, но большинство имеющихся на данный момент результатов для РТЕН получены на небольшой выборке образцов или обобщенно для всех типов рака и тканей.

Используя открытые источники, такие как Genie, cBioPortal, ICGC, а также опубликованные статьи, мы собрали набор данных, который может дать более полное представление о мутационном спектре гена РТЕН в КРР. Суммарное количество проанализированных секвенированием образцов опухоли составило 8160.

Нами было обнаружено, что мутации в гене РТЕН возникают не всегда с одинаковой частотой. При сравнении друг с другом групп с различными клиническими показателями мы выяснили, что мутации чаще возникают при раке толстого кишечника, чем при раке прямой кишки, а также чаще у женщин, чем у мужчин. Еще один важный клинический показатель, в особенности при КРР, — это микросателлитная нестабильность. В подгруппе с высокой нестабильностью микросателлитов мутаций в гене РТЕН больше. Интересная картина возникает включении возраста во взаимосвязь с этими показателями. Процент мутаций в РТЕН с возрастом увеличивается у женщин, но не у мужчин; возрастает в подгруппе с высокой нестабильностью микросателлитов и убывает в подгруппе с низкой. Для выявления критических для КРР мутаций в гене РТЕН были использованы методики обнаружения как линейных, так и трехмерных хотспотов (3D hotspots). Мы обнаружили девять новых хотспотов, которые не были ранее описаны, и пять новых 3D хотспотов. Мы провели их визуализацию и кластеризацию хотспотов на структурной модели белка РТЕН. Интересно, что некоторые хотспоты обнаруживаются только в сочетании с другими мутациями в гене РТЕН. Мутация-хотспот R130Q наблюдается с более высокой частотой у мужчин, чем у женщин. Было обнаружено, что транквирующие мутации в определенных кодонах возникают исключительно при наличии инактивирующей мутации в гене POLE, а значительная часть других хотспотов хорошо объясняется мутационными процессами, оставляющими в геноме сигнатуры SBS1 и ID1.

Мы также установили, что РТЕН достоверно чаще мутирован совместно с генами KRAS, SMAD4, и PIK3CA, но мутации РТЕН являются взаимно исключающими с мутациями в гене TP53. По сравнению с предсказанным биномиальным распределением, двойные

и тройные мутации в РТЕН встречаются значительно чаще, чем должны, а единичные - реже.