

Разработка технологии обнаружения некодирующих мутаций GPR126 при раке мочевого пузыря с помощью жидкостной биопсии мочи

Научный руководитель – Самоходская Лариса Михайловна

Авдонин Савва Тимофеевич

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра многопрофильной клинической подготовки, Москва, Россия

E-mail: savva.avdonin@outlook.com

Недавние успехи в области полногеномного секвенирования позволили выявить две новые некодирующие мутации в области энхансера *GPR126* в образцах опухоли рака мочевого пузыря (РМП). Данный мутационный хотспот оказался вторым по распространенности после промотора *TERT* при РМП [2]. Обнаруженные мутации находятся в шестом интроне гена *GPR126* (хромосома 6: 142.706.206 G/A и 142.706.209 C/T; сборка генома GRCh37) и могут встречаться как по отдельности, так и одновременно [1].

Целью данного исследования явилась разработка технологии обнаружения опухолевой ДНК по мутациям *GPR126*, а также сопоставление ее диагностического потенциала с таковым у жидкостной биопсии по мутациям в промоторе *TERT*. Субстратом жидкостной биопсии была выбрана моча, т.к. при РМП она может содержать значительное количество как клеточной, так и внеклеточной опухолевой ДНК.

В исследование было включено 70 пациентов с РМП, 22 пациента с различными видами цистита и 50 здоровых добровольцев. ДНК выделялась из 4 мл цельной мочи колоночным методом с использованием РНК-носителя. Для выявления некодирующих мутаций *GPR126* был разработан уникальный набор реактивов, содержащий пару олигонуклеотидных праймеров и 4 флуоресцентно меченых зонда, позволяющих детектировать все возможные комбинации нуклеотидных замен на данном участке ДНК по принципу «в одной пробирке». Мутации в промоторе *TERT* определялись по описанной ранее технологии [3]. Количественный анализ ДНК проводился при помощи цифровой капельной ПЦР.

Ни у одного пациента из группы цистита и контроля не была выявлена опухолевая ДНК. Мутации *GPR126* были обнаружены в 25 из 70 образцов пациентов с РМП (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,679; фракция мутантного аллеля (ФМА) 21,61 [8,30-44,52]%). Мутации *TERT* были обнаружены в 40 из 70 образцов (AUC 0,786; ФМА = 28,29 [19,03-38,08]%), хотя бы одна мутация была обнаружена у 47/70 (AUC 0,836) обследуемых. Одновременное присутствие мутаций *GPR126* и *TERT* наблюдалось в 18 из 70 случаев РМП. В случаях, где наблюдалось одновременное присутствие мутаций *GPR126* и *TERT*, различий в значениях ФМА обнаружено не было (31,96 [14,78-47,49]% против 27,13 [17,00-37,62]%, $p = 0,349$, соответственно).

Таким образом, анализ мутаций *GPR126* в моче позволяет проводить неинвазивное обнаружение опухолевой ДНК и в перспективе может быть использован для диагностики и мониторинга лечения при РМП.

Источники и литература

- 1) Jain, M. et al. Development of a sensitive digital droplet PCR screening assay for the detection of GPR126 non-coding mutations in bladder cancer urine liquid biopsies // Biomedicines. 2023, №11(2), p. 495. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020495>.

- 2) 2. Xing, X. et al. Regulatory region mutations of tert, plekhs1 and gpr126 genes as urinary biomarkers in upper tract urothelial carcinomas // Journal of Cancer. 2021, №12(13), pp. 3853–3861. Available at: <https://doi.org/10.7150/jca.56779>.
- 3) 3. Jain, M. et al. Urine Tert promoter mutations based tumor DNA detection in patients with bladder cancer: A pilot study // Molecular and Clinical Oncology. 2021, №15(6). Available at: <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2415>.