

Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена PIK3CA в рамках спектра синдромов избыточного роста (PROS)

Научный руководитель – Имянитов Евгений Наумович

Жарнакова Юлия Сергеевна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург,
Россия

E-mail: Zharnakova13@yandex.ru

Введение. Анализ спектра синдромов избыточного роста (PROS), связанных с мутациями в гене PIK3CA, представляет собой исследование редких патологий, характеризующихся дефектами в развитии и избыточным ростом различных тканей. Эти заболевания обусловлены соматическими мутациями в гене PIK3CA, возникающими в раннем эмбриональном периоде. Эти мутации часто имеют мозаичный характер, что создает трудности для молекулярной диагностики.

Соматические изменения в гене PIK3CA приводят к активации фосфоинозитид-3-киназного пути, который является ключевым сигнальным механизмом, регулирующим апоптоз, рост и пролиферацию клеток. Гиперактивация этого пути может способствовать развитию опухолей, аномалий сосудов и избыточного роста тканей. Определение мутаций в гене PIK3CA приобретает особую важность с внедрением ингибитора PI3K, такого как алпелисиб. Изначально одобренный для лечения рака молочной железы с мутациями PIK3CA, алпелисиб демонстрирует эффективность также и у пациентов с PROS.

Цель исследования. Целью настоящего исследования стал анализ частоты мутаций PIK3CA у пациентов с подозрением на PROS.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 62 пациента (возрастной диапазон от 2,6 мес до 18 лет; 25 мужчин и 37 женщин). Поиск мутаций в 2, 3, 7, 9, 20-м экзонах гена PIK3CA выполнялся с использованием комплекса методов: аллель-дискриминантной ПЦР, плавления ПЦР-продукта с высоким разрешением с дальнейшим секвенированием по Сэнгеру, цифровой капельной ПЦР, таргетного секвенирования нового поколения (NGS, next-generation sequencing).

Результаты. В 30/62 случаях исследования (48,4%) были выявлены мутации. Преобладающее большинство обнаруженных изменений (20/30, 66,7%) относились к трем распространенным вариантам миссенс-замен: p.E542K, p.E545K и p.H1047R. Применение ПЦР-методов позволило выявить 24 мутации, причем 17 из них были обнаружены только с использованием высокочувствительного метода - цифровой капельной ПЦР. Для 38 случаев, результаты ПЦР-тестирования которых были негативными, был проведен целевой анализ с использованием метода NGS, что позволило выявить еще 5 миссенс-мутаций (p.G106V, p.N107T, p.E109K, p.C378Y, p.C420R).

Выводы. Выявленная частота мутаций в нашем исследовании составила 48,4%, что отмечается как менее значимое значение, чем в недавнем анализе когорты из 162 пациентов с PIK3CA-ассоциированным спектром избыточного роста (PROS), исследованных при помощи секвенирования нового поколения, где частота составила 66,7%. Эти результаты указывают на то, что традиционные методы ПЦР могут быть недостаточно эффективны для выявления мутаций PIK3CA в случаях PROS. Для достижения этой цели необходимо применение более чувствительных методов, таких как цифровая капельная ПЦР, или NGS, который обеспечивает более полное охватывание широкого спектра мутаций.

Источники и литература

- 1) 1. Kuentz P. et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing // Genetics in medicine. 2017. V. 19. №. 9. P. 989-997.
- 2) 2. Sagoyan G.B., Kletskaya I.S., Imyanitov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the PIK3CA mutation. Literature review // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):29-44. (In Russ.)