

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра молекулярной биологии**

Аннотация к магистерской диссертации

МОГИЛЯНЧИК
Александра Фёдоровна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Е.И. Субоч

Минск, 2023

РЕФЕРАТ

Прогностическая роль молекулярно-генетических маркеров при злокачественных глиальных опухолях головного мозга

Дипломная работа: 73 страниц, 26 рисунков, 13 таблиц, 65 источников.

Ключевые слова: злокачественные глиальные опухоли головного мозга, молекулярные биомаркеры, патогенные варианты генов, прогностические факторы, характеристики опухоли, противоопухолевая терапия, *TERT*, *IDH1/2*.

Объект исследования: пациенты со злокачественными глиальными опухолями головного мозга II-IV стадиями.

Цель: установить прогностическую роль молекулярно-генетических нарушений у пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга.

Методы исследования: аллель-специфическая ПЦР, молекулярное секвенирование по Сэнгеру.

Отмечено ежегодное увеличение количества тестируемых биологических образцов пациентов с глиальными опухолями головного мозга. Частота выявления молекулярно-генетических нарушений в генах *IDH1* и *IDH2* соответствуют литературным данным и сопоставима при II-III и IV стадиях заболевания. Изучение популяционного спектра мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* позволяет использовать высокочувствительный и рентабельный метод ПЦР для выявления частых генных альтераций. Наиболее распространенным патогенным вариантом, детектируемым в гене *IDH1*, является R132H (93%), около 7% генетических нарушений приходится на редкие патогенные варианты, обнаружение которых свидетельствует о необходимости проведения расширенного молекулярно-генетического тестирования.

Было показано, что полиморфизм Rs2853669 гена *TERT* является фактором, влияющим на выживаемость пациентов с глиобластомой *TERT* Rs + (медиана ОВ при *TERT* Rs+ составила (27,4 (19–42,8) мес. против 13,6 (10,4–22,8) мес. *TERT* Rs-, $p=0,018$)), позволяющим относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Факторами, влияющими на выживаемость пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга явились: степень злокачественности опухоли (Grade); мутационный статус гена *IDH1*; возраст пациента ($p<0,001$). Отмечена низкая выживаемость у пациентов, переживших 5-летний период ($7,3\pm0,7\%$).

РЭФЕРАТ

Прагнастычная роля малекулярна-генетычных маркераў пры злаякасных гліальных пухлінах галаўнога мозгу

Дыпломная праца: 73 старонак, 26 малюнкаў, 13 табліц, 65 крыніц.

Ключавыя словы: злаякасныя гліальныя пухліны галаўнога мозгу, малекулярныя біомаркеры, патагенныя варыянты генаў, прагнастычныя фактары, характарыстыкі пухліны, проціпухлінная тэрапія, TERT, IDH1/2.

Аб'ект даследавання: пацыенты са злаякаснымі гліальнымі пухлінамі галаўнога мозгу II-IV стадыямі.

Мэта: усталяваць прагнастычную ролю малекулярна-генетычных парушэнняў у пацыентаў са злаякаснымі гліальнымі пухлінамі галаўнога мозгу.

Метады даследавання: алель-спецыфічная ПЦР, малекулярнае секвеніраванне па Сэнгеру.

Адзначана штогадовае павелічэнне колькасці тэсціруемых біялагічных узораў пацыентаў з гліальнымі пухлінамі галаўнога мозгу. Частата выяўлення малекулярна-генетычных парушэнняў у генах IDH1 і IDH2 адпавядаюць літаратурным дадзеным і супастаўная пры II-III і IV стадыях захворвання. Вывучэнне папуляцыйнага спектру мутацый у генах IDH1 і IDH2 дазваляе выкарыстоўваць высокачуллівы і рэнтабельны метады ПЦР для выяўлення частых генных альтэрацый. Найбольш распаўсюджаным патагенным варыянтам, якія дэтэктуюцца ў гене IDH1, з'яўляецца R132H (93%), каля 7% генетычных парушэнняў прыпадае на рэдкія патагенныя варыянты, выяўленне якіх сведчыць аб неабходнасці правядзення пашыранага малекулярна-генетычнага тэсціравання.

Было паказана, што палімарфізм Rs2853669 гена TERT з'яўляецца фактарам, якія ўплываюць на выжывальнасць пацыентаў з гліобластомой TERT Rs + (медыяна ОВ пры TERT Rs + склала (27,4 (19-42,8) мес. супраць 13,6 (10,4-22) , 8) мес. TERT Rs-, $p = 0,018$)), якія дазваляюць адносіць пацыентаў у групы рызыкі са спрыяльным і неспрыяльным прагнозам.

Фактарамі, якія ўплываюць на выжывальнасць пацыентаў са злаякаснымі гліальнымі пухлінамі галаўнога мозгу з'явіліся: ступень злаякаснасці пухліны (Grade); мутацыйны статус гена IDH1; узрост пацыента ($p < 0,001$). Адзначана нізкая выжывальнасць у пацыентаў, якія перажылі 5-гадовы перыяд ($7,3 \pm 0,7\%$).

ABSTRACT

Prognostic role of molecular genetic markers in malignant glial tumors of the brain

Thesis: 73 pages, 26 figures, 13 tables, 65 sources.

Keywords: malignant glial brain tumors, molecular biomarkers, pathogenic gene variants, prognostic factors, tumor characteristics, anticancer therapy, TERT, IDH1/2.

Object of study: patients with malignant glial tumors of the brain II-IV stages.

Purpose: to establish the prognostic role of molecular genetic disorders in patients with malignant glial tumors of the brain.

Research methods: allele-specific PCR, Sanger molecular sequencing.

An annual increase in the number of tested biological samples from patients with glial brain tumors has been noted. The frequency of detection of molecular genetic disorders in the IDH1 and IDH2 genes corresponds to the literature data and is comparable in stages II-III and IV of the disease. The study of the population spectrum of mutations in the IDH1 and IDH2 genes makes it possible to use a highly sensitive and cost-effective PCR method to detect frequent gene alterations. The most common pathogenic variant detected in the IDH1 gene is R132H (93%), about 7% of genetic disorders are rare pathogenic variants, the detection of which indicates the need for extended molecular genetic testing.

The Rs2853669 polymorphism of the TERT gene was shown to be a factor influencing the survival of patients with TERT Rs+ glioblastoma (median OS for TERT Rs+ was (27.4 (19–42.8) months vs. 13.6 (10.4–22.8) month TERT Rs-, $p=0.018$)), allowing to refer patients to risk groups with favorable and unfavorable prognosis.

Factors affecting the survival of patients with malignant glial tumors of the brain were: the degree of malignancy of the tumor (Grade); mutational status of the IDH1 gene; patient age ($p<0.001$). A low survival rate was noted in patients who survived the 5-year period ($7.3\pm0.7\%$).