

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

МУРАВИЦКАЯ
Анна Олеговна

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Е.И. Субоч

Минск, 2022

РЕФЕРАТ

Дипломная работа: 68 с., 10 рис., 11 табл., 71 источн.

Ключевые слова: МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ, ПРОТООНКОГЕН *RET*, МУТАЦИИ, СЕКВЕНИРОВАНИЕ, ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ.

Объект исследования: пациенты с установленным диагнозом МРЦЖ.

Цель исследования: оценить частоту и спектр патогенных вариантов протоонкогена *RET* у пациентов с МРЦЖ в белорусской популяции.

Методы исследования: молекулярно-генетические (выделение ДНК из биологических образцов, ПЦР, секвенирование), статистические (*Mann-Whitney U-test*, *Chi-squared test* (χ^2)).

Результаты. В период 2020–2022 гг. было проведено молекулярно-генетическое тестирование в группе 223 пациентов с МРЦЖ. Генетически детерминированный МРЦЖ с различными клиническими вариантами проявления (СМРЦЖ, МЭН IА, МЭН IВ) выявлен в 18,8% случаев (42/223), на долю спорадического МРЦЖ приходится 81,2%. Было выявлено, что возникновение злокачественных новообразований при наследственных формах МРЦЖ наблюдается в более раннем возрасте.

Спектр патогенных вариантов представлен различными однонуклеотидными полиморфизмами, локализованными преимущественно в 10, 11 и 13 экзонах протоонкогена *RET* (78,5% от общего числа выявленных мутаций). Среди выявленных генных альтераций количественно преобладают мутации умеренной группы риска (MOD; 66,6%). Наиболее часто генные нарушения затрагивали 634 кодон 11 экзона протоонкогена *RET* (p.C634R/F/W/Y). Полученные результаты по спектру и частоте *RET*-мутаций согласуются с литературными данными.

Выявлена взаимосвязь между наличием феохромоцитомы и мутаций в 11 экзоне (p.C634R/F/W/Y) протоонкогена *RET* ($p = 0,0002$). Мутации в 10, 13, 14 и 15 экзонах ассоциированы только с развитием МРЦЖ, иных клинических проявлений у пациентов в обследованной группе не наблюдалось. На основании полученных результатов анализа была определена модель взаимосвязи генотипических и фенотипических характеристик.

Запланированный объем исследования выполнен в полном объеме.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа: 68 с., 10 мал., 11 табл., 71 крыніца.

Ключавыя словы: МЕДУЛЯРНЫ РАК ШЧЫТАПАДОБНАЙ ЗАЛОЗЫ, СІНДРОМ МНОЖНАЙ ЭНДАКРЫННАЙ НЕАПЛАЗЫ, ПРАТААНКАГЕН *RET*, МУТАЦЫІ, СЕКВЕНІРАВАННЕ, ПАЛІМЕРАЗНАЯ ЛАНЦУГОВАЯ РЭАКЦЫЯ.

Аб'ект даследавання: пацыенты з устаноўленым дыягназам МРШЗ.

Мэта даследавання: ацаніць частату і спектр патогенных варыянтаў пратаанкагену *RET* у пацыентаў з МРШЗ ў беларускай папуляцыі.

Метады даследавання: малекулярна-генетычныя (вылучэнне ДНК з біялагічных узораў, ПЛР, секвеніраванне), статыстычныя (*Mann-Whitney U-test*, *Chi-squared test* (χ^2)).

Вынікі. У перыяд 2020–2022 гг. было праведзена малекулярна-генетычнае тэсціраванне ў групе 223 пацыентаў з МРШЗ. Генетычна дэтэрмінаваны МРШЗ з рознымі клінічнымі варыянтамі праявы (СМРШЗ, МЭН ІА, МЭН ІВ) выяўлены ў 18,8% выпадкаў (42/223), на долю спарадычнага МРШЗ прыходзіцца 81,2%. Было выяўлена, што ўзнікненне злаякасных новаўтварэнняў пры спадчынных формах МРШЗ назіраецца ў больш раннім узросце.

Спектр патогенных варыянтаў прадстаўлены рознымі аднануклеатыднымі палімарфізмамі, лакалізаванымі пераважна ў 10, 11 і 13 экзонах пратаанкагена *RET* (78,5% ад агульнага ліку выяўленых мутацый). Сярод выяўленых генных альтэрацый колькасна пераважаюць мутацыі групы ўмеранай рызыкі (MOD; 66,6%). Найбольш часта генныя парушэнні закраналі 634 кадон 11 экзона пратаанкагена *RET* (p.C634R/F/W/Y). Атрыманыя вынікі па спектры і частаце *RET*-мутацый адпавядаюць літаратурным дадзеным.

Выяўлена ўзаемасувязь паміж наяўнасцю феахрамацытомы і мутацый у 11 экзоне (p.C634R/F/W/Y) пратаанкагена *RET* ($p = 0,0002$). Мутацыі ў 10, 13, 14 і 15 экзонах звязаны толькі з развіццём МРШЗ, іншых клінічных праяў у пацыентаў у абследаванай групе не назіралася. Атрыманыя вынікі аналізу з'явіліся падставай для вызначэння мадэлі ўзаемасувязі генатыпічных і фенатыпічных характарыстык.

Запланаваны аб'ём даследавання выкананы ў поўным аб'ёме.

ABSTRACT

Degree work: 68 p., 10 ill., 11 tab., 71 sources.

Key words: MEDULLARY THYROID CANCER, MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, *RET* PROTO-ONCOGENE, MUTATIONS, SEQUENCING, POLYMERASE CHAIN REACTION.

Object of research: patients with an established diagnosis of MTC.

Purpose of research: to evaluate frequency and spectrum of pathogenic variants of the *RET* proto-oncogene in patients with MTC in the Belarusian population.

Research methods: molecular genetic (DNA isolation from biological samples, PCR, sequencing), statistical (*Mann-Whitney U-test*, *Chi-squared test* (χ^2)).

Results. In 2020–2022 molecular genetic testing was carried out in a group of 223 patients with MTC. Genetically determined MTC with different clinical manifestations (FMTC, MEN 2A, MEN 2B) was identified in 18.8% of cases (42/223), sporadic MTC accounted for 81.2%. It was found that hereditary MTC was associated with an earlier occurrence of malignant neoplasms.

The spectrum of pathogenic variants is represented by various single nucleotide polymorphisms localized mainly in exons 10, 11 and 13 of the *RET* proto-oncogene (78.5% of the total number of identified mutations). Among the identified gene alterations, MOD risk level mutations (66.6%) quantitatively predominate. The most frequent mutations affected codon 634 of exon 11 of the *RET* proto-oncogene (p.C634R/F/W/Y). The obtained results of the spectrum and frequency of *RET* mutations are comported with the literature data.

A correlation between the presence of pheochromocytoma and mutations in exon 11 (p.C634R/F/W/Y) of the *RET* proto-oncogene ($p = 0.0002$) was found. Mutations in exons 10, 13, 14, and 15 are associated only with the development of MTC; no other clinical manifestations were observed in patients in the examined group. Based on the results of the analysis, a model of the correlation between genotype and phenotype was determined.

The planned scope of the research was fully completed.