

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-275

**ТЕЛОМЕРЫ И ТЕЛОМЕРАЗА КАК ОНКОМАРКЕРЫ:
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА****TELOMERES AND TELOMERASE AS TUMOR MARKERS:
POSSIBILITIES FOR CANCER DETECTION AND TREATMENT**М. И. Пчелинцев¹, А. А. Обозный², А. И. Глухов¹¹*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова*²*Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России*M. I. Pchelintsev¹, A. A. Oboznyi², A. I. Glukhov¹¹*Sechenov First Moscow State Medical University*²*Stavropol State Medical University*✉ michaelpchelintsev@mail.ru**Аннотация**

Проведен биоинформатический анализ генов теломеразы (TERT, TERC), выявлены мутации и SNP, связанные с онкогенезом. Установлена высокая консервативность TERT, значимость промоторных мутаций и посттрансляционных модификаций. Полученные данные могут использоваться для диагностики и таргетной терапии рака.

Abstract

A bioinformatic analysis of telomerase genes (TERT, TERC) was conducted, revealing mutations and SNPs associated with oncogenesis. High TERT conservation, the significance of promoter mutations, and post-translational modifications were established. The results may aid in cancer diagnosis and targeted therapy.

Введение

Теломеры представляют собой концевые повторяющиеся нуклеотидные последовательности, играющие ключевую роль в поддержании геномной стабильности, предотвращая деградацию концов хромосом и их слияние. В нормальных соматических клетках активность теломеразы, рибонуклеопротеинового комплекса с ключевой каталитической субъединицей TERT и матричной РНК-компонентой TERC, подавляется, что приводит к постепенному укорачиванию теломер и ограничивает число делений [1]. В стволовых, половых и раковых клетках теломераза активируется, обеспечивая клеточное бессмертие. В частности, промоторные мутации C228T и C250T создают новые сайты связывания факторов ETS, приводя к гиперэкспрессии TERT и способствуя онкогенезу [2]. Актуальность исследования обусловлена необходимостью расширить понимание роли промоторных и других мутаций теломеразной активности в различных опухолевых процессах, а также разработать таргетные стратегии лечения.

Целью работы является комплексный биоинформатический и статистический анализ генов TERT и TERC с использованием данных международных баз для выявления и сравнительной характеристики мутационных профилей, оценки их эволюционного происхождения и клинической значимости, а также разработка алгоритмов для диагностики и терапии в рамках персонализированной онкологии.

Материалы и методы

Для анализа были собраны 106 промоторных нуклеотидных последовательностей гена TERT из баз данных NCBI GenBank, Ensembl, LOVD и dbSNP; дополнительно извлечены полные транскрипты и изоформы TERC из UniProt и Ensembl. Множественное выравнивание всех последовательностей выполнено ДПО UGENE с использованием алгоритма MUSCLE. Для филогенетического анализа применялся метод Neighbor Joining с моделью Kimura 2 Parameter (K2P) для расчета матрицы дистанций, и надежность узлов оценивали через 1000 bootstrap репликаций; ветви с поддержкой ≥ 70 % считались статистически достоверными. Расстояния между последовательностями рассчитывались по p-distance с учетом только позиции без пропусков. Для визуализации генетической структуры SNP-профилей проведен анализ главных компонент на стандартизированной бинарной матрице наличия ключевых полиморфизмов. Связь обнаруженных мутаций с онкологическим фенотипом оценивали точным тестом Фишера с расчетом odds ratio и 95%-го доверительного интервала. Дополнительно изучался вклад

однонуклеотидных полиморфизмов (TERT MNS16A, rs10069690, rs2736100, rs2853669) и посттрансляционных модификаций TERT (фосфорилирование, убиквитинирование) на функциональную активность фермента.

Результаты

Выравнивание продемонстрировало высокую консервативность каталитических доменов TERT: более 90 % идентичности во всех 106 образцах. Мутации C228T и C250T в промоторе встречались в 18 % случаев опухолевых образцов и ассоциировались с повышенной экспрессией теломеразы. Филогенетическое дерево NJ выявило три основных кластера: кластер hot spot C228T/C250T (bootstrap 92 %), группу редких мутаций IDs 28/71/162 (81 %) и группу IDs 165/167/168/179 (78 %). Средняя внутрикластерная *p*-distance варьировала от 0,015 до 0,022, межкластерные расстояния — от 0,028 до 0,035. PCA показал, что две первые компоненты объясняют 59,9 % общей дисперсии (PC1 38,2 %, PC2 21,7 %), четко разделяя hot spot и остальные изоляты. Тест Фишера подтвердил значимую связь C228T/C250T с опухолевым статусом ($p = 0,004$; OR = 4,8; 95 % CI 2,1–11,0). Анализ SNP выявил несколько полиморфизмов, статистически коррелирующих с риском: rs2736100 (интрон 2) и rs2853669 (промотор) показали наибольший вклад. Посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование TERT, обнаруживались преимущественно в образцах с C228T/C250T, что указывает на возможный механизм усиления активности фермента.

Выводы

Проведенный биоинформатический и статистический анализ подтвердил высокую клиническую значимость промоторных мутаций TERT как онкомаркеров и показал, что редкие полиморфизмы тоже могут влиять на активность теломеразы. Интеграция этих результатов в клиническую практику позволит повысить эффективность раннего выявления и таргетного лечения злокачественных опухолей.

Литература

1. Peka M. et al. Bioinformatic analysis of the effect of SNPs in the pig TERT gene on the structural and functional characteristics of the enzyme to develop new genetic markers of productivity traits // BMC Genomics. 2023. Vol. 24, No. 1. P. 487.
2. Powter B. et al. Human TERT promoter mutations as a prognostic biomarker in glioma // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2021. Vol. 147, No. 4. P. 1007–1017.