

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-366

ЧАСТОТА И СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА PIK3CA У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ НА МАТЕРИАЛЕ БИОРЕСУРСНОЙ КОЛЛЕКЦИИ ЛАБОРАТОРИИ «БИОБАНК ЮГРЫ»*

FREQUENCY AND SPECTRUM OF PIK3CA GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER IN THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS OKRUG – YUGRA: A STUDY BASED ON THE BIOBANK OF YUGRA LABORATORY'S BIORESOURCE COLLECTION

Д. Б. Туйгунова¹, А. Х. Гапурова¹, М. Л. Сафронова¹, А. К. Багиров²

¹Сургутский государственный университет

²Сургутская окружная клиническая больница

D. B. Tuigunova¹, A. Kh. Gapurova¹, M. L. Safronova¹, A. K. Bagirov²

¹Surgut State University

²Surgut Regional Clinical Hospital

✉ diana258168@mail.ru

Аннотация

Исследование методом таргетного секвенирования нового поколения патогенных вариантов в гене PIK3CA для когорты спорадических случаев рака молочной железы у пациенток из ХМАО-Югры ($N = 49$) позволило выявить их спектр и частоту. Наиболее частыми оказались варианты c.3140A>G, c.1633G>A. Подтверждена эффективность NGS-секвенирования для обнаружения редких мутаций, что имеет важное значение при выборе персонализированной терапии.

Abstract

The study of pathogenic variants in the PIK3CA gene using targeted next-generation sequencing (NGS) for a cohort of sporadic breast cancer cases in patients from the Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra ($N = 49$) revealed their spectrum and frequency. The most common variants were c.3140A>G and c.1633G>A. The effectiveness of NGS for detecting rare mutations was confirmed, which is of great importance in selecting personalized therapy approach.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью среди женщин во всем мире, при этом подтип гормонозависимого метастатического РМЖ с низкой экспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HR+ HER2– РМЖ) составляет примерно 60 % всех случаев [1]. Основой лечения подобной патологии является гормонотерапия, иногда дополненная пан-ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) (алпелисиб, фулвестрант, бупарлисиб). Однако со временем положительный ответ на терапию уменьшается из-за приобретенных мутаций, придающих резистентность, а также вариабельности эффективности лечения, связанной со специфическими молекулярными профилями опухолей и индивидуальной генетикой пациента [2]. Одной из основных причин развития гормонрезистентности при РМЖ служит мутация гена PIK3CA: она является драйверной, поскольку приводит к активации сигнальных путей, при этом возникает очень рано на фоне прогрессирования заболевания, предоставляя возможность ранней диагностики и применения таргетной терапии.

Цель работы — характеристика частоты и спектра мутаций PIK3CA у пациенток с РМЖ, проживающих в ХМАО-Югре. На основе собранной в биобанке Югры биоресурсной коллекции «Онкопатология» был выполнен анализ образцов крови, собранных у 49 женщин, проходивших лечение в онкологическом отделении онкогинекологии и опухолей молочной железы Сургутской окружной клинической больницы. Для выявления мутаций применялась технология NGS с использованием набора реагентов «HELICON Атлас Плюс» производства «Онко-Атлас» на секвенирующей установке DNBSEQ G50RS (MGI, KHP). Интерпретация и анализ данных проводились с использованием программного обеспечения Solo AVES («ОнкоАтлас», Россия).

Результаты исследования: в 49 исследованных образцах РМЖ выявлены 10 различных мутаций в гене PIK3CA (см. таблицу).

Наиболее часто встречающаяся мутация c.3140A>G выявлена у 24 женщин (частота 0,4898). Данный вариант демонстрирует ассоциацию с патогенезом, что подчёркивает его потенциальную роль в развитии РМЖ. Вто-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-574-05.

рой по частоте является мутация c.1633G>A, выявленная у 12 женщин (частота 0,2449); мутация c.1624G>A обнаружена у 4 пациенток (частота 0,0816). Варианты c.3140A>T и c.1258T>C выявлены дважды (частота 0,0408). Редко выявленные мутации c.313_321del, c.1035T>A, c.1638G>T, c.263G>A* и c.3145G>C* встречались лишь однажды (частота 0,0204). Несмотря на редкость выявления данных вариантов, их идентификация расширяет знания о возможностях вариабельности гена PIK3CA.

Характеристика и частота выявленных мутаций в гене PIK3CA

| HGVS cDNA | HGVS белок | dbSNP (rs) | Тип | Клин. знач. | Кол-во | Частота мутации |
|--------------|----------------|--------------|--------------------------|-------------|--------|-----------------|
| c.3140A>G | p.His1047Arg | rs121913279 | Миссенс | P | 24 | 0,4898 |
| c.1633G>A | p.Glu545Lys | rs104886003 | Миссенс | LP | 12 | 0,2449 |
| c.1624G>A | p.Glu542Lys | rs121913273 | Миссенс | P | 4 | 0,0816 |
| c.3140A>T | p.His1047Leu | rs121913279 | Миссенс | P | 2 | 0,0408 |
| c.1258T>C | p.Cys420Arg | rs121913272 | Миссенс | LP | 2 | 0,0408 |
| c.313_321del | p.V105_N107del | rs1553820381 | Делеция без сдвига рамки | LP | 1 | 0,0204 |
| c.1035T>A | p.Asn345Lys | rs121913284 | Миссенс | LP | 1 | 0,0204 |
| c.1638G>T | p.Gln546His | rs1057519940 | Миссенс | LP | 1 | 0,0204 |
| c.263G>A* | p.Arg88Gln | rs121913287 | Миссенс | P | 1 | 0,0204 |
| c.3145G>C* | p.Gly1049Arg | rs121913277 | Миссенс | P | 1 | 0,0204 |

Примечание: * — компаунд-гетерозигота; P — патогенный вариант; LP — вероятно патогенный.

Исследование показало значительное разнообразие мутаций гена PIK3CA, однако распределение частот отдельных вариантов демонстрирует выраженную неоднородность. Наиболее распространенные мутации сосредоточены в экзонах 9 (c.1633G>A, c.1624G>A) и 20 (c.3140A>G), известных как «горячие точки». Выявление данных вариаций гена PIK3CA имеет клиническое значение, способствуя подбору персонализированной терапии, прогнозированию ответа на лечение у пациенток с HR+ HER2– РМЖ, а также разработке стандартизованных протоколов тестирования.

Литература

1. Feng Y. et al. Predicting breast cancer prognosis using PR and PIK3CA biomarkers: a comparative analysis of diagnostic groups // BMC cancer. 2025. Vol. 25, No. 1. P. 68.
2. Павленко И. А. и др. Особенности мутаций в гене PIK3CA при раке молочной железы с низкой экспрессией Her2/neu // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69, № 3S. С. 128–129.