

Мутации в генах *ARID1A* и *SMARCA4* при рецидивах диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением ЦНС

Воропаева Е.Н.¹, Пospelова Т.И.², Максимов В.Н.¹, Березина О.В.², Карпова В.С.³, Рзаев Д.А.⁴, Колесникова М.А.⁵, Вяткин Ю.В.^{5,6}, Штокало Д.Н.^{6,7}, Баширзаде К.А.^{2,6}, Иванова А.А.¹, Мельникова Е.С.¹, Гуражева А.А.¹

- 1 — НИИ терапии и профилактической медицины - филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1
- 2 — ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
- 3 — ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130
- 4 — ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 132/1
- 5 — ООО «Новые Программные Системы»
630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 6
- 6 — Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

Проанализированы данные полногеномного секвенирования более 1200 образцов пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) базы CBioPortal for Cancer Genomics. Также выполнено собственное полноэкзомное секвенирование 7 образцов ДВККЛ с рецидивами в ЦНС. Выделены характеристики, ассоциированные с высоким риском вторичного вовлечения ЦНС при лимфоме. Значимые различия в частоте мутаций между подвыборками с поражением ЦНС в рецидиве и без вовлечения ЦНС были получены по генам BCR/NF-kB пути (*MYD88*, *CD79B*) и системы ремоделирования хроматина (*ARID1A*, *SMARCA4*).

Ключевые слова: лимфома, комплекс ремоделирования хроматина, NGS, поражение ЦНС, *SMARCA4*, *ARID1A*

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Пospelова Т.И., Максимов В.Н., Березина О.В., Карпова В.С., Рзаев Д.А., Колесникова М.А., Вяткин Ю.В., Штокало Д.Н., Баширзаде К.А., Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А. Мутации в генах *ARID1A* и *SMARCA4* при рецидивах диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением ЦНС. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 90-92.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.90-92

Автор для корреспонденции: Воропаева Елена Николаевна; e-mail: vena.81@mail.ru

Финансирование. Работа поддержана грантом Президента РФ молодым ученым МД-2706.2019.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Поступила: 20.05.2020

Mutations in the *ARID1A* and *SMARCA4* genes in relapses of Diffuse Large B-cell Lymphoma with CNS damage

Voropaeva E.N.¹, Pospelova T.I.², Maksimov V.N.¹, Berezina O.V.², Karpova V.S.³, Rzaev D.A.⁴, Kolesnikova M.A.⁵, Vyatkin Yu.V.^{5,6}, Shtokalo D.N.^{6,7}, Bashirzade K.A.^{2,6}, Ivanova A.A.¹, Melnikova E.S.¹, Gurazheva A.A.¹

- 1 — Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of IC&G SB RAS
B. Bogatkova str., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia
- 2 — Novosibirsk State Medical University Ministry of health of Russia
Krasniy pr., 52, Novosibirsk, 630091, Russia
- 3 — State Novosibirsk regional clinical hospital
Nemirovich-Danchenko str., 130, Novosibirsk, 630087, Russia
- 4 — Federal center of neurosurgery Ministry of health of Russia
Nemirovich-Danchenko str., 132/1, Novosibirsk, 630087, Russia
- 5 — New Software Systems
Akademika Lavrentieva Ave., 6, Novosibirsk, 630090, Russia
- 6 — Novosibirsk national research state University
Pirogova str., 1, Novosibirsk, 630090, Russia

The genome-wide sequencing data of more than 1200 Diffuse Large B-cell Lymphomas (DLBCL) samples of the CBioPortal database for Genomic cancer were analyzed. We also performed our own full-exome sequencing of 7 samples of DLBCL with relapses in the

central nervous system (CNS). Characteristics associated with a high level of secondary CNS involvement in lymphoma were selected. Differences were obtained in the BCR/NF-kB genotypes (*MYD88*, *CD79B*) and chromatin remodeling system (*ARID1A*, *SMARCA4*).

Keywords: lymphoma, chromatin remodeling complex, NGS, CNS lesion, *SMARCA4*, *ARID1A*.

For citation: Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Maksimov V.N., Berezina O.V., Karpova V.S., Rzaev D.A., Kolesnikova M.A., Vyatkin Yu.V., Shtokalo D.N., Bashirzade K.A., Ivanova A.A., Melnikova E.S., Gurazheva A.A. Mutations in the *ARID1A* and *SMARCA4* genes in relapses of Diffuse Large B-cell Lymphoma with CNS damage. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 90-92 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.90-92

Corresponding author: Voropaeva Elena Nikolaevna; e-mail: vena.81@mail.ru

Funding. The work is supported by the grant of the President of the Russian Federation young scientist MD-2706.2019.7.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020

Высокая летальность пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) при поражении центральной нервной системы (ЦНС) в рецидиве опухоли и токсичность профилактики данного типа прогрессирования лимфомы приводят к необходимости надежной идентификации больных ДВККЛ с высоким риском вторичного вовлечения ЦНС [1]. Молекулярно-генетические подходы могут способствовать улучшению разделения пациентов с ДВККЛ на подгруппы риска поражения ЦНС и разработке подходов к целенаправленной терапии опухоли [2].

Существенный прогресс в понимании генетических событий, связанных с опухолевой прогрессией ДВККЛ стал возможен благодаря внедрению высокопроизводительных методов секвенирования — NGS («next generation sequencing» — секвенирования нового поколения), которые позволяют быстро получать данные о последовательности экзонов, геномов и транскриптомов как опухолевых, так и нормальных клеток. В настоящее время методы NGS широко применяются для генетических и молекулярных исследований в фундаментальных и прикладных научных работах. Анализ и структурирование получаемой в ходе данных работ информации координируют крупные международные консорциумы.

Цель: выделить характеристики мутационного профиля ДВККЛ, ассоциированные с высоким риском вторичного вовлечения ЦНС, на основании анализа данных CBioPortal for Cancer Genomics и результатов собственного полноэкзомного секвенирования образцов опухоли.

Материалы и методы

CBioPortal for Cancer Genomics содержит данные по мутационным профилям и клиническим характеристикам более 1200 пациентов с ДВККЛ. Были выделены случаи с поражением ЦНС в рецидиве заболевания ($n=48$), а также случаи лимфомы без вовлечения ЦНС ($n=355$) [3].

На базе генетической лаборатории ЗАО «Геноаналитика» (г. Москва) выполнено полноэкзомное секвенирование 7 образцов ДВККЛ с рецидивами в ЦНС. В исследование брались образцы опухоли с содержанием опухолевых клеток не менее 50%. Данные секвенирования были пропущены через биоинформационную платформу NGS Wizard (ru.genomenal.com). Для анализа была отобрана таргетная панель из 75 генов, которые играют важную роль в развитии и функционировании В-лимфоцитов, передаче сигналов в клетку, иммунном ответе, контроле клеточного цикла и программированной клеточной смерти, репарации ДНК, а также эпигенетических модификациях ДНК и хроматина, и которые по данным литературных источников вовлечены в онкогенез. При интерпретации данных опирались на рекомендации [4]. Патогенные и вероятно патогенные мутации были валидированы методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

У больных с рецидивами ДВККЛ с поражением ЦНС наиболее часто мутации выявлялись в гене *TP53*, генах BCR/NF-kB сигнального пути (*MYD88*, *PIM1*, *CARD11* и *CD79B*) и эпигенетической регуляции генома (*MLL2*, *CREBBP*, *ARID1A* и *SMARCA4*). Значимые различия в частоте мутаций между подвыборками с поражением ЦНС в рецидиве и без вовлечения ЦНС были получены по генам *MYD88*, *CD79B* и *ARID1A* ($p=0,0019$, $p=0,0307$ и $p=0,0363$, соответственно).

Мутации в генах *ARID1A* и *SMARCA4* встречались независимо друг от друга и редко сочетались с мутациями в генах *MYD88*, *PIM1* и *CD79B*. Суммарно они были выявлены в 29,2% случаев ДВККЛ с поражением ЦНС в рецидиве заболевания (в подгруппе ДВККЛ без вовлечения ЦНС 14,4%, $p=0,0089$).

В 3/7 самостоятельно проанализированных образцов ДВККЛ с поражением ЦНС в рецидиве заболевания была выявлена рекуррентная мутация p.L265P в гене *MYD88*. В 1/7 образцов также была выявлена мута-

ция в гене *SMARCA4* с.559_559del, приводящая к сдвигу рамки считывания и синтезу функционально неактивного усеченного белка (p.E187fs, rs759896283).

Гены *ARID1A* и *SMARCA4* являются ключевыми функционально-структурными единицами системы ремоделирования хроматина. В ходе литературного поиска нами были выявлены описания нескольких молекулярных механизмов, с помощью которых мутации в генах *SMARCA4* и *ARID1A* могут быть связаны с лимфомагенезом и увеличением частоты вовлечения в опухолевый процесс ЦНС. Среди них активация NF-κB сигнального пути, увеличение пролиферативного потенциала, хромосомной нестабильности, нарушение контроля клеточного цикла и апоптоза, стимуляция хронического воспаления, лимфангиогенеза и миграции опухолевых клеток.

Мутация p.L265P в гене *MYD88* была описана при ДВККЛ с поражением ЦНС ранее [5]. Обнаружение мутации *MYD88* p.L265P служит предиктивным биомаркером ответа опухоли на терапию таргетным препаратом ибрутиниб (ингибитор Брутон-тирозин киназы).

Требуется уточнение молекулярных механизмов участия *ARID1A* и *SMARCA4* в патогенезе ДВККЛ с поражением ЦНС и определение их возможного терапевтического потенциала.

Литература:

1. Воропаева Е.Н., Скворцова Н.В., Воевода М.И., Тарновский Р.В. Клиническое значение делеции гена CCR5 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2011; 31(2): 26–30.
2. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients. *British Journal of Haematology* 2015; 169(1): 32–35.
3. <http://cbiportal.org>
4. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3–23.
5. Hiemcke-Jiwa L.S., Leguit R.J., Snijders T.J., Bromberg J.E.C., Nierkens S., Jiwa N.M., Minnema M.C., Huibers M.M.H. MYD88 p.(L265P) detection on cell-free DNA in liquid biopsies of patients with primary central nervous system lymphoma. *British Journal of Haematology* 2019; 185: 940–1007.

References

1. Voropaeva E.N., Skvorcova N.V., Voevoda M.I., Tarnovsky R.V. Klinicheskoe znachenie delecii gena CCR5 u bol'nyh nekhodzhkinskimi zlokachestvennymi limfomami. [Clinical significance of CCR5 gene deletion at patients with non-hodgkin's lymphomas]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk [Bulletin of the Siberian branch of the Russian academy of medical sciences]* 2011; 31(2): 26–30. (In Russ.)
2. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients. *British Journal of Haematology* 2015; 169(1): 32–35.
3. <http://cbiportal.org>
4. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., 7 Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. *Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2019; 18(2): 3–24. (In Russ.)
5. Hiemcke-Jiwa L.S., Leguit R.J., Snijders T.J., Bromberg J.E.C., Nierkens S., Jiwa N.M., Minnema M.C., Huibers M.M.H. MYD88 p.(L265P) detection on cell-free DNA in liquid biopsies of patients with primary central nervous system lymphoma. *British Journal of Haematology* 2019; 185: 940–1007.