

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЕ, ПРИ СПОРАДИЧЕСКОЙ АНГИОМИОЛИПОМЕ ПОЧКИ

© 2019 г. К. И. Аношкин^{1, *}, К. О. Карандашева¹, К. М. Горячева², Е. В. Шпоть²,
А. З. Винаров^{2, 3}, Д. В. Залетаев^{1, 3, 4}, А. С. Танас^{1, 4}, В. В. Стрельников^{1, 4}

¹Медико-генетический научный центр, Москва, 115522 Россия

²Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 119435 Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991 Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова, Москва, 117997 Россия

*e-mail: anoshkiri@gmail.com

Поступила в редакцию 13.02.2019 г.

После доработки 06.03.2019 г.

Принята к публикации 28.03.2019 г.

Ангиомиолипома (АМЛ) почки является одной из наиболее частых и в то же время одной из наименее изученных с точки зрения молекулярной генетики доброкачественных опухолей. Нами проведено глубокое секвенирование 409 генов, вовлеченных в опухолеобразование, в ДНК из образцов опухолей и периферической крови больных со спорадической АМЛ почки. Мутации в гене *TSC2* выявлены в 65%, что хорошо коррелирует с результатами, полученными зарубежными исследователями. Дополнительно в тканях спорадической АМЛ почки нами впервые выявлены мутации в генах, вовлеченных в опухолеобразование, – *SETD2*, *PDGFRA*, *STK36*, *SYNE1*, *PIK3CD*, *NF1*, *TOP1*, *ITGB3*. Выявление мутации в генах *MET* и *CDC73* при отсутствии мутации *TSC2* в двух образцах позволило уточнить клиничко-морфологический диагноз, поскольку мутации *MET* и *CDC73* являются драйверными для других типов опухолей почки – папиллярного рака почки и *CDC73*-ассоциированного наследственного опухолевого синдрома, сопровождающегося кистами и гамартомами почек. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего изучения мутационного профиля спорадической АМЛ почки для уточнения клинического диагноза, углубленного понимания молекулярно-генетических механизмов этиопатогенеза и определения новых мишеней таргетной терапии этого заболевания.

Ключевые слова: ангиомиолипома, NGS, *TSC2*, *SETD2*, *PDGFRA*, *STK36*.

DOI: 10.1134/S0016675819090029

Ангиомиолипома (АМЛ) является одной из наиболее частых доброкачественных опухолей почки. Данные новообразования относятся к семейству мезенхимальных опухолей, состоящих из периваскулярных эпителиоидных клеток (ПЭЖомы) [1]. В настоящее время выделяют два клинических типа АМЛ: сочетанная с туберозным склерозом и спорадическая ангиомиолипома (сАМЛ), не ассоциированная с наследственными заболеваниями. Несмотря на признанный доброкачественный характер АМЛ, данная опухоль представляет опасность для жизни пациента, так как при ее увеличении в размерах отмечается неравномерность роста миотического и сосудистого компонентов, что приводит к истончению стенок сосудов и образованию аневризм, склонных к разрыву. Кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы являются

наиболее частым осложнением АМЛ [2]. Отмечается компрессионное воздействие на ткани почки и соседних органов. Описаны эксклюзивные случаи перерождения АМЛ в саркому, что свидетельствует о ее потенциальной злокачественности [3–5].

Согласно данным популяционных исследований, частота встречаемости сАМЛ составляет 1 : 250 человек. Отмечено превалирование женского пола: соотношение зарегистрированных случаев сАМЛ среди мужчин и женщин составляет 1 : 2.

Этиологический фактор развития сАМЛ доподлинно неизвестен. Размеры исследованных выборок образцов невелики, поскольку сАМЛ оперируется редко и лечится в основном консервативно, а получение материала опухоли посредством биопсии сопряжено с неприемлемыми ме-

дицинскими осложнениями вследствие ее богатой сосудистой структуры. Согласно базе данных COSMIC, патогенные мутации, наблюдаемые в опухолевом материале сАМЛ почки, локализованы в гене *TSC2* в 57% случаев ($n = 37$ образцов) [6]. В исследовании Qin et al. [7] выявлена биаллельная инактивация гена *TSC2* в 43% случаев, моноаллельная инактивация *TSC2* еще в 43% случаев и отсутствие патогенных мутаций в 14% случаев ($n = 7$). Наиболее масштабное исследование было проведено Giannikou et al. в 2016 г.: авторы выполнили полноэкзомное секвенирование на опухолевом материале сАМЛ и установили биаллельную инактивацию гена *TSC2* во всех образцах ($n = 9$) [8].

Несмотря на результаты данных исследований мутационного профиля сАМЛ почки, вопрос об уникальности *TSC2* в качестве драйверного гена остается открытым.

В представленном исследовании нами был проведен скрининг 409 генов, вовлеченных в опухолеобразование, на 20 образцах спорадических АМЛ почек, что позволило впервые выявить гены-кандидаты, нарушения в которых могут приводить к развитию этого типа опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГБНУ МГНЦ (протокол № 5/1 от 09.02.2015).

Выборка и исследуемый материал. Исследование проведено на материале ткани АМЛ и периферической крови пациентов с клиническим диагнозом “спорадическая ангиомиолипома почки”, предоставленных НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Соотношение мужчин и женщин составило 1 : 19 соответственно, возраст пациентов варьировал от 31 до 72 лет.

Принадлежность исследуемых опухолей к АМЛ была подтверждена гистологически, материал получен при помощи лапароскопической резекции, микродиссекцию образцов не выполняли. После резекции ткань АМЛ хранили при температуре -20°C .

Для поиска соматических мутаций использовали опухолевую ткань, для подтверждения соматического статуса выявленных генетических вариантов проводили их валидацию на материале ДНК лимфоцитов периферической крови.

Выделение ДНК из свежзамороженной ткани и периферической крови проводили с помощью стандартного протокола фенол-хлороформной экстракции.

Подготовка библиотек и их секвенирование. Для мутационного профилирования сАМЛ почки использовали панель праймеров Ion AmpliSeq Comprehensive Cancer Panel (ThermoFisher, США), покрывающую экзоны и фланкирующие их участки

интронов 409 генов, участвующих в опухолеобразовании.

Для создания библиотек фрагментов ДНК использовали набор Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 (ThermoFisher, США). Клональную эмульсионную ПЦР проводили с помощью системы Ion Chef, секвенирование проводили на приборе Ion S5 согласно протоколу производителя (ThermoFisher, США).

Анализ данных. Результаты секвенирования анализировали с использованием программного обеспечения Torrent Suite в составе: Base Caller (преобразование сигнала в нуклеотидную последовательность); Torrent Mapping Alignment Program – TMAP (выравнивание последовательностей на референсный геном, сборка GRCh37 – hg19, NCBI); Variant Caller (поиск отличий анализируемых последовательностей от референсного генома).

Распространенные генетические полиморфные варианты отсеивали на основании данных о популяционной частоте, представленных в базах данных gnomAD и ExAC [9] с использованием программного обеспечения ANNOVAR [10].

Для оценки клинической значимости генетических вариантов использовали базы данных LOVD [11], HGMD [12] и ClinVar [13].

Визуальный анализ данных и ручную фильтрацию артефактов секвенирования осуществляли с использованием программы Integrative Genomics Viewer – IGV [14].

Анализ потери гетерозиготности в генах *TSC1* и *TSC2* проводили по алгоритму Dubbink et al. [15], адаптированному к используемому протоколу NGS [16]. Для оценки аллельного дисбаланса использовали полиморфные генетические варианты в участках с глубиной прочтения не менее $150\times$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате секвенирования 20 образцов сАМЛ почки нами были выявлены патогенные соматические мутации в гене *TSC2* в 13 случаях (65%), в 4 образцах (20%) патогенные мутации были локализованы в других генах, в 3 случаях (15%) не было зарегистрировано генетических вариантов, способных иметь отношение к фенотипу (табл. 1).

Высокая встречаемость мутаций в гене *TSC2* (65%) хорошо коррелирует с международными данными. Однако в различных исследованиях частоты встречаемости тех или иных типов мутаций различны. Так, в исследовании Giannikou et al. [8] наиболее часто встречаются нонсенс-мутации (7), а в исследовании Qin et al. [7] – короткие делеции (6). В исследуемой нами выборке наиболее часто встречающимися мутациями в гене *TSC2* являются делеции (рис. 1).

В образцах № 4, 7, 9 и 17 нами было обнаружено второе мутационное событие в рамках двухударной

Таблица 1. Генотипы исследованных образцов спорадической ангиомиолипомы почки

№ образца	Ген	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Аллельная частота*	Глубина прочтения	АД**
1	Нет					
2	<i>SETD2</i>	c.861delG	p.G287fs	0.07	623	
3	<i>PDGFRA</i>	c.512delC	p.A171fs	0.11	626	
3	<i>STK36</i>	c.G2762A	p.G921D	0.21	621	
4	<i>SYNE1</i>	c.3648delA	p.K1216fs	0.27	268	
4	<i>PIK3CD</i>	c.1040delT	p.L347fs	0.12	300	
4	<i>TSC2</i>	c.629dupC	p.A210fs	0.5	239	+
4	<i>NF1</i>	c.6525delT	p.T2175fs	0.36	161	
5	<i>TSC2</i>	c.1283delC	p.S428fs	0.48	699	-
6	Нет					
7	<i>TOP1</i>	c.A668C	p.K223T	0.1	448	
7	<i>TSC2</i>	c.G4289A	p.W1430*	0.37	222	+
7	<i>ITGB3</i>	c.C1417A	p.R473S	0.1	568	
8	<i>TSC2</i>	c.1509_1510insGTCC	p.Q503fs	0.22	903	-
9	<i>TSC2</i>	c.2053delC	p.P685fs	0.27	520	+
10	<i>TSC2</i>	c.G1832A	p.R611Q	0.47	333	-
11	<i>TSC2</i>	c.884_885insCGT	p.A295delinsAV	0.28	2880	
11	<i>TSC2</i>	c.204delA	p.A68fs	0.23	886	
12	<i>TSC2</i>	c.C1372T	p.R458*	0.22	247	-
13	<i>CDC73</i>	c.G3A	p.M1I	0.94	670	
14	<i>TSC2</i>	c.1454delT	p.I485fs	0.25	252	
14	<i>TSC2</i>	c.C5126G	p.P1709R	0.24	140	
15	<i>TSC2</i>	c.A1793G	p.Y598C	0.37	634	
15	<i>TSC2</i>	c.5171dupA	p.Q1724fs	0.36	53	
16	<i>TSC2</i>	c.C4713A	p.Y1571*	0.21	600	-
17	<i>TSC2</i>	c.G4829A	p.W1610*	0.73	600	+
18	<i>MET</i>	c.G406A	p.V136I	0.48	322	
19	Нет					
20	<i>TSC2</i>	c.976-3_41del		0.41	980	-

* Аллельная частота альтернативного генетического варианта в образце опухоли; ** аллельный дисбаланс.

модели опухолеобразования для гена *TSC2* в виде аллельного дисбаланса. В итоге биаллельная инактивация гена *TSC2* подтверждена в семи случаях.

В отличие от предыдущих исследований нами впервые определены мутации в генах *SETD2*, *PDGFRA* и *STK36* в опухолевом материале ангиомиолипом почки при отсутствии мутаций в генах *TSC2* или *TSC1*, а также в генах *SYNE1*, *PIK3CD*, *NF1*, *TOP1*, *ITGB3* в образцах с наличием только одной мутации гена *TSC2*.

Образец № 3 содержал мутации в двух генах — *PDGFRA* и *STK36*. Ген *PDGFRA* кодирует тирозинкиназный рецептор, участвующий во взаимосвязан-

ных сигнальных путях Ras/MAPK и PI3K/akt/mTOR (рис. 2), регулирующих фундаментальные клеточные функции, такие как транскрипция, трансляция, пролиферация, рост и выживаемость клеток [17]. Мутации в гене *PDGFRA* часто встречаются при потенциально злокачественных (гастроинтестинальные стромальные опухоли), а также при доброкачественных (фиброзные полипы) новообразованиях [18–20].

Продукт гена *STK36* является членом семейства серин-треонинпротеинкиназ, участвующим в регуляции пролиферации и ангиогенеза через сигнальный путь hedgehog, опосредовано приводящим к активации транскрипционных факторов семейства GLI (GLI1, GLI2, GLI3) [21, 22] (рис. 2).

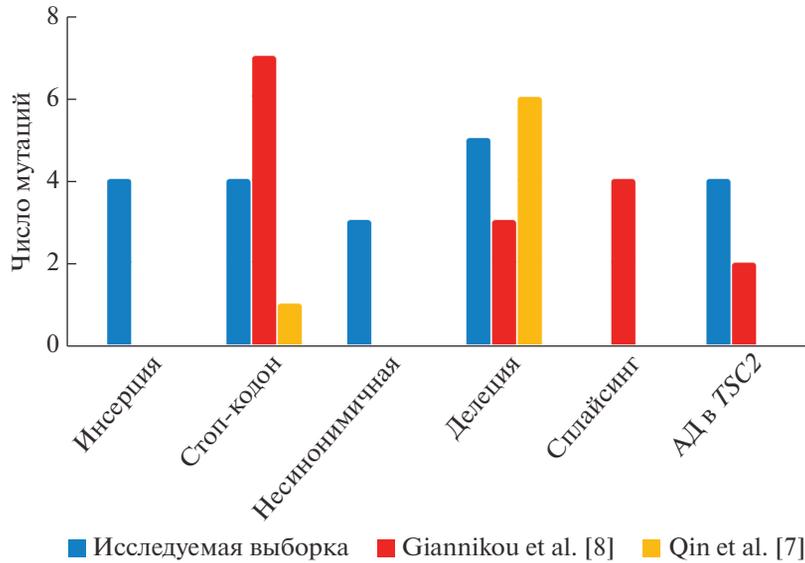


Рис. 1. Распределение мутаций в гене *TSC2* по типу в исследуемой выборке в сравнении с результатами Giannikou et al. [8] и Qin et al. [7]. АД – аллельный дисбаланс.

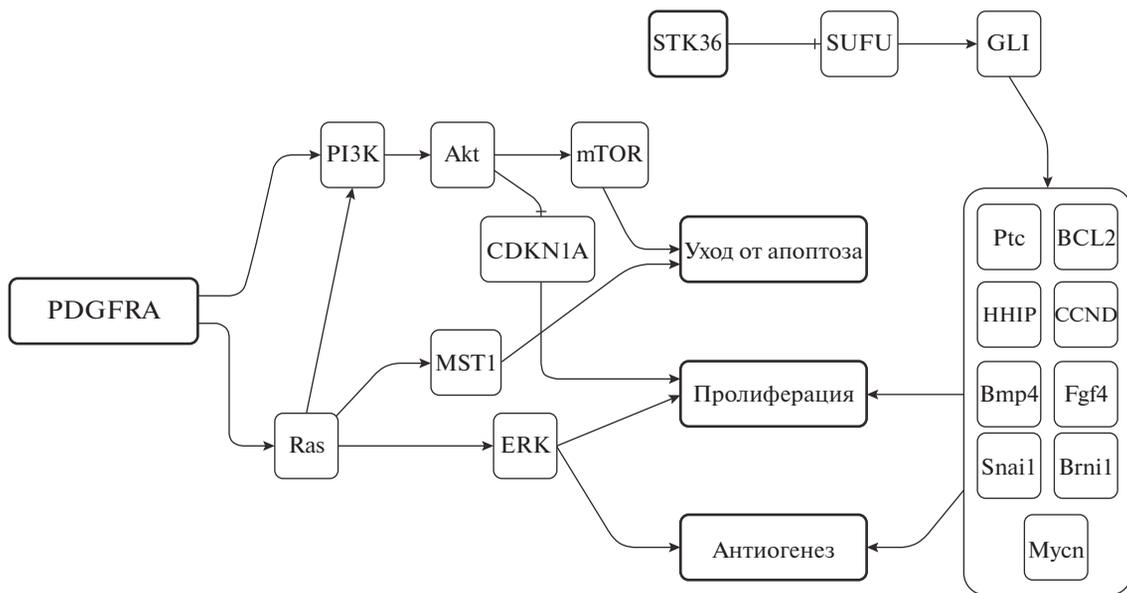


Рис. 2. Сигнальные пути, в которые вовлечены гены *PDGFRA*, *MET* и *STK36*.

В отличие от белков *PDGFRA* и *STK36*, *SETD2* не относится к классу протеинкиназных рецепторов и кодирует белок метилтрансферазу гистонов, который триметирует гистон H3K36. Инактивирующие мутации *SETD2* коррелировали со снижением метилирования H3K36 в материале светлоклеточного рака почки [23]. Потеря функции *SETD2* может приводить к геномной нестабильности, что является одним из признаков рака.

В образцах № 4 и 7, в которых зафиксирована биаллельная инактивация гена *TSC2*, были также

обнаружены “пассажирские” мутации в генах *SYNE1*, *PIK3CD*, *NF1* и *TOP1*, *ITGB3* соответственно. Моноаллельная инактивация гена *TSC2* была зафиксирована в образцах № 5, 8, 10, 12, 16, 20.

В образцах № 13 и 18, в которых не выявлено ни одного мутационного события для гена *TSC2*, нами были определены мутации других генов, позволившие уточнить первичный клинико-морфологический диагноз.

У пациента № 13 методами лучевой и ультразвуковой диагностики (МСКТ с контрастированием, УЗИ, МРТ) были выявлены двусторонние

опухоли почек со степенью дедифференцировки T1aN0M0, одна из которых была подвержена лапароскопической резекции по достижении диаметра 40 мм.

Синхронные ангиомиолипомы почек в подавляющем большинстве случаев ассоциированы с туберозным склерозом, однако также могут наблюдаться и спорадически, хотя и редко [24]. Лапароскопическая резекция опухоли у пациента № 13 была проведена только для одной опухоли, достигшей размеров 4 см, так как АМЛ размером более чем 4 см включительно имеют тенденцию к более быстрому росту, что может привести к угрожающему жизни состоянию пациента [25]. Гистология показала присутствие большого количества жировых клеток в препарате, что соответствует картине ангиомиолипомы почки.

Проведенное нами генотипирование образца опухолевого материала выявило мутацию *CDC73*:с.G3A:р.M11 в гомозиготном состоянии при отсутствии каких-либо молекулярных событий, инактивирующих ген *TSC2*. В образце периферической крови того же пациента мутация *CDC73*:с.G3A:р.M11 выявлена в гетерозиготном состоянии. Ген *CDC73* (также известен как *HRPT2*) кодирует белок парафибромин, который вовлечен в регуляцию транскрипции и является супрессором опухолевого роста. Мутации в гене *CDC73* ассоциированы с наследственными опухолевыми синдромами – семейным изолированным гиперпаратиреозом, карциномой парашитовидной железы и синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти. У 20% носителей мутации *CDC73* развиваются кисты и гамартомы почек.

В образце № 18, где также отсутствовали мутационные события в генах *TSC1/TSC2*, нами была найдена мутация с.G406A:р.V136I в гене *MET* в гетерозиготном состоянии. Ген *MET* является протоонкогеном и соответственно активация одного аллеля укладывается в картину возникновения опухоли. Активирующие мутации в гене *MET* ассоциированы со злокачественными опухолями почки, наиболее часто – с папиллярным раком. Несмотря на то, что классическая ангиомиолипома состоит из трех компонентов – кровеносных сосудов, гладких мышц и жировых клеток, известны случаи, когда АМЛ почки содержит малое количество жировой ткани, тем самым мимикрируя злокачественный рак почки или наоборот [26, 27].

Таким образом, в двух случаях широкое генотипирование образцов опухолей почки, имевших первичный клиничко-морфологический диагноз сАМЛ, позволило уточнить диагноз и диагностировать в одном случае злокачественную опухоль, а в другом – доброкачественную, входящую в симптомокомплекс наследственного опухолевого синдрома, ассоциированного с герминальными мутациями *CDC73*.

Из 18 образцов, для которых генотипирование по 409 генам, вовлеченным в опухолеобразование, не исключило диагноз сАМЛ, биаллельная инактивация гена *TSC2* выявлена в семи (39%), что согласуется с международными данными [7, 8]. Моноаллельная инактивация гена *TSC2* определена в 6/18 случаях (33%). По данным исследования Martin et al. [28] представленность “второго удара” у пациентов с туберозным склерозом в опухолевых образцах составляет 65%. В нашем исследовании частота выявления второго молекулярного события, инактивирующего ген *TSC2* в образцах АМЛ от пациентов без туберозного склероза, несколько ниже, что может объясняться невыясненными пока особенностями молекулярного этиопатогенеза сАМЛ, в частности, особенностями спектра мутаций *TSC2*, которые могут быть расположены в глубоко интронных и регуляторных участках гена. В качестве альтернативной причины можно рассматривать крайне низкую частоту второго мутантного аллеля в материале опухоли, требующую применения специальных высокочувствительных методов и/или микродиссекции опухолевого материала для его выявления.

В двух случаях (2/18) нами впервые определены мутации в генах *SETD2*, *PDGFRA* и *STK36* в опухолевом материале сАМЛ почки без каких-либо мутационных явлений в генах *TSC1* или *TSC2*.

На данный момент вопрос о причинах возникновения АМЛ остается не до конца изученным. Необходимость генетического анализа таких опухолей в рамках дифференциальной диагностики является очевидной, так как мимикрирование некоторых опухолей под АМЛ и наоборот усложняет постановку диагноза только на основании клинических и морфологических данных. Более детальный и углубленный анализ данной нозологии будет способствовать лучшему пониманию молекулярно-генетических механизмов этиопатогенеза опухоли, а также определению новых молекулярных мишеней для таргетной терапии ангиомиолипомы почки.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение НИР в 2019 г.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Al Omran B., Ansari N.* Aneurysm in a large sporadic renal angiomyolipoma // *Oman Med. J.* 2016. V. 31. № 3. P. 223–226.
<https://doi.org/10.5001/omj.2016.42>
2. *Crino P.B., Nathanson P.B., Henske E.P.* The tuberous sclerosis complex // *New England J. Medicine.* 2006. V. 355. № 13. P. 1345–1356.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra055323>
3. *Takahashi N., Kitahara R., Hishimoto Y. et al.* Malignant transformation of renal angiomyolipoma // *Int. J. Urol. : Official J. Jap. Urolog. Assoc.* 2003. V. 10. № 5. P. 271–273.
4. *Parekh V., Shen D.* Invasive renal angiomyolipoma with cytologic atypia // *Int. J. Surgical Pathol.* 2017. V. 25. № 2. P. 177–180.
<https://doi.org/10.1177/1066896916665700>
5. *Kawaguchi K., Oda Y., Nakanishi K. et al.* Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2002. V. 26. № 4. P. 523–529.
6. *Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al.* COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № D1. P. D941–D947.
<https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
7. *Qin W., Bajaj V., Malinowska I. et al.* Angiomyolipoma have common mutations in TSC2 but no other common genetic events // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 9. e24919.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024919>
8. *Giannikou K., Malinowska I.A., Pugh T.J. et al.* Whole exome sequencing identifies TSC1/TSC2 biallelic loss as the primary and sufficient driver event for renal angiomyolipoma development // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 8. e1006242.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006242>
9. *Lek M., Karczewski K.J., Minikel E.V. et al.* Analysis of protein-coding genetic variation in 60706 humans // *Nature.* 2016. V. 536. № 7616. P. 285–291.
<https://doi.org/10.1038/nature19057>
10. *Wang K., Li M., Hakonarson. H.* ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucl. Acids Res.* 2010 V. 38. № 16. P. e164–e164.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
11. *Fokkema I.F., Taschner P.E., Schaafsma G.C. et al.* LOVD v. 2.0: the next generation in gene variant databases // *Human Mutat.* 2011. V. 32. № 5. P. 557–563.
<https://doi.org/10.1002/humu.21438>
12. *Stenson P.D., Ball E.V., Mort M. et al.* The Human Gene Mutation Database (HGMD) and its exploitation in the fields of personalized genomics and molecular evolution // *Current Protocols in Bioinformatics.* Chapter 1. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2012. Inc. c. Unit 1.13.
<https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0113s39>
13. *Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al.* ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence // *Nucl. Acids Res.* 2018. V. 46. № D1. P. D1062–D1067.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
14. *Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W. et al.* Integrative genomics viewer // *Nature Biotechnol.* 2011. V. 29. № 1. P. 24–26.
<https://doi.org/10.1038/nbt.1754>
15. *Dubbink H.J., Atmodimedjo P.N., van Marion R. et al.* Diagnostic detection of allelic losses and imbalances by next-generation sequencing: 1p/19q co-deletion analysis of gliomas // *J. Mol. Diagnos.: JMD.* 2016. V. 18. № 5. P. 775–786.
<https://doi.org/10.1016/j.jmolmdx.2016.06.002>
16. *Аношкин К.И., Мосякова К.М., Карандашева К.О. и др.* Новые регионы с потерей гетерозиготности участков хромосом при спорадической ангиомиолипоме почки // *Мед. генетика.* 2018. Т. 17. № 9. С. 45–50.
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.09.45-50>
17. *Birchmeier C., Birchmeier W., Gherardi E., Vande Woude G.F.* Met, metastasis, motility and more // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. V. 4. № 12. P. 915–925.
<https://doi.org/10.1038/nrm1261>
18. *Siminas S., Qasem E., Shukla R., Turnock R.* Inflammatory fibroid polyp: a rare benign tumor of the alimentary tract in children presenting as intussusception-case report and review of literature // *Europ. J. Pediatr. Surgery Rep.* 2014. V. 2. № 1. P. 16–19.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1354746>
19. *Wozniak A., Gebreyohannes Y.K., Debiec-Rychter M., Schöffski P.* New targets and therapies for gastrointestinal stromal tumors // *Expert Rev. Anticancer Therapy.* 2017. V. 17. № 12. P. 1117–1129.
<https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1400386>
20. *Joensuu H., Wardelmann E., Sihto H. et al.* Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: An exploratory analysis of a randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* 2017. V. 3. № 5. P. 602–609.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751>
21. *Kanehisa M., Sato Y., Kawashima M. et al.* KEGG as a reference resource for gene and protein annotation // *Nucl. Acids Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D457–62.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1070>
22. *Shimoyama M., De Pons J., Hayman G.T. et al.* The rat genome database 2015: genomic, phenotypic and environmental variations and disease // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. Database issue. P. D743–750.
<https://doi.org/10.1093/nar/gku1026>
23. *Ho T.H., Park I.Y., Zhao H. et al.* High-resolution profiling of histone h3 lysine 36 trimethylation in metastatic renal cell carcinoma // *Oncogene.* 2016. V. 35. № 12. P. 1565–74.
<https://doi.org/10.1038/onc.2015.221>
24. *Fittschen A., Wendlik I., Oezuerk S. et al.* Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61.389 in- and out-patients // *Abdominal Imaging.* 2014. V. 39. № 5. P. 1009–1013.
<https://doi.org/10.1007/s00261-014-0129-6>
25. *Steiner M.S., Goldman S.M., Fishman E.K., Marshall F.F.* The natural history of renal angiomyolipoma // *J. Urol.* 1993. V. 150. № 6. P. 1782–1786.
26. *Kim J.K., Park S.Y., Shon J.H., Cho K.S.* Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT // *Radiology.* 2004. V. 230. № 3. P. 677–684.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2303030003>

27. *Strotzer M., Lehner K.B., Becker K.* Detection of fat in a renal cell carcinoma mimicking angiomyolipoma // *Radiology*. 1993. V. 188. № 2. P. 427–428. <https://doi.org/10.1148/radiology.188.2.8327690>
28. *Martin K.R., Zhou W., Bowman M.J. et al.* The genomic landscape of tuberous sclerosis complex // *Nature Commun*. 2017. V. 8. P. 15816. <https://doi.org/10.1038/ncomms15816>

Germline and Somatic Mutations of Genes Involved in Tumor Formation in Sporadic Renal Angiomyolipoma

K. I. Anoshkin^{a,*}, K. O. Karandasheva^a, K. M. Goryacheva^b, E. V. Shpot^b, A. Z. Vinarov^{b,c}, D. V. Zaletaev^{a,c,d}, A. S. Tanas^{a,d}, and V. V. Strelnikov^{a,d}

^aResearch Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

^bResearch Institute of Uro nephrology and Human Reproductive Health, Moscow, 119435 Russia

^cSechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

^dPirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

*e-mail: anoshkiri@gmail.com

Angiomyolipoma (AML) is one of the most frequent and in the same time one of the least studied benign tumors in molecular genetics. We performed a deep sequencing of 409 genes involved in oncogenesis in tumor samples and peripheral blood of patients with sporadic AML of the kidney. Mutations in *TSC2* gene were detected in 65%, which correlates with the international results. For the first time we have detected mutations in genes *SETD2*, *PDGFRA*, *STK36*, *SYNE1*, *PIK3CD*, *NF1*, *TOP1*, *ITGB3* in sporadic renal AML. In two samples we have clarified clinical and morphological diagnosis, having found mutations in *MET* and *CDC73* genes in the tumors lacking *TSC2* gene lesions. Mutations in these genes are causative for other types of renal tumors, papillary renal cell carcinoma and *CDC73* related disorders respectively, were in the latter case disease is accompanied by side cysts and kidney hamartomas. Obtained results demonstrate promising potential of the mutational profiling of the sporadic renal angiomyolipoma. Genotyping of sporadic renal angiomyolipoma is of importance in clarification of the clinical diagnosis in ambiguous cases, as well as for more in-depth understanding of AML molecular genetics and etiopathogenesis, and for the identification of new molecular targets for personalized AML therapy.

Keywords: angiomyolipoma, NGS, *TSC2*, *SETD2*, *PDGFRA*, *STK36*.