

МУТАЦИИ В ГЕНАХ KRAS И NRAS КАК БИОМАРКЕРЫ В ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИХ ДЕТЕКЦИИ

О.И. Бровкина, А.Г. Никитин

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

Определение статуса мутаций в генах KRAS и NRAS является необходимым требованием в лечении пациентов с колоректальным раком (КРР). Пациенты с определенными мутациями в генах KRAS и NRAS являются резистентными к терапии анти-EGFR-препаратам и имеют медиану выживаемости ниже, чем при WT (wild type) генотипах, что говорит о негативном прогнозе в случае наличия мутаций. На настоящий момент не существует зарегистрированных таргетных препаратов для носителей мутаций в генах KRAS и NRAS, однако ведутся разработки на основе малых молекул. Золотым стандартом выявления мутаций в генах KRAS и NRAS является анализ биопсийного материала в парафиновых блоках. Однако такой метод сопряжен с существенными ограничениями, которые можно обойти с помощью анализа циркулирующей опухолевой ДНК — нового перспективного метода в диагностике КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак; мутации в генах KRAS, NRAS; биомаркеры; циркулирующая опухолевая ДНК.

Для цитирования: Бровкина О.И., Никитин А.Г. Мутации в генах KRAS и NRAS как биомаркеры в терапии колоректального рака и основные методы их детекции. *Клиническая практика.* 2021;12(1):XX–XX. doi: 10.17816/clinpract63875

Поступила 21.03.2020

Принята 31.03.2021

Опубликована XX.04.2021

KRAS AND NRAS GENES MUTATIONS AS BIOMARKERS IN THE THERAPY OF COLORECTAL CANCER AND THE BASIC METHODS OF THEIR DETECTION

O.I. Brovkina, A.G. Nikitin

Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia,
Moscow, Russian Federation

Determination of mutations status in the KRAS and NRAS genes is a necessary requirement in the treatment of patients with colorectal cancer (CRC). Patients with certain mutations in the KRAS and NRAS genes are resistant to anti-EGFR drug therapy and have a lower median survival rate than those with WT (wild type) genotypes, which indicate a negative prognosis in the case of the mutations presence. At the moment, there are no registered targeted drugs for KRAS and NRAS genes mutations carriers, however, developments based on small molecules are underway. The gold standard for detecting mutations in the KRAS and NRAS genes is the analysis of biopsy material in paraffin blocks. However, this method is fraught with significant limitations that can be circumvented by analyzing circulating tumor DNA — a promising new method in the diagnosis of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; mutations in the KRAS, NRAS genes; biomarkers; circulating tumor DNA.

For citation: Brovkina OI, Nikitin AG. KRAS and NRAS genes mutations as biomarkers in the therapy of colorectal cancer and the basic methods of their detection. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(1):XX–XX. doi: 10.17816/clinpract63875

Submitted 21.03.2020

Revised 31.03.2021

Published XX.04.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире [1, 2], однако его диагностика довольно затруднительна в силу ряда ограничений, связанных со сложностью сбора биопсийного материала и его анализа вследствие разрушения морфологии образцов, поэтому значительную часть случаев КРР удается выявить только на поздних стадиях. Кроме того, КРР представляет собой крайне гетерогенную группу, состоящую из подклассов с различными молекулярными и клиническими характеристиками [3–5]. Так, например, пациенты с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (high microsatellite instability, MSI-H) имеют отличные от пациентов с низким уровнем MSI этиологию заболевания и протокол лечения [6].

Патогенез КРР основан на нарушении нескольких молекулярных механизмов — аберрантного метилирования, дисрегуляции факторов транскрипции и мутации в онкогенах (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*) и онкосупрессорах (*APC*, *TP53*, *SMAD4* и *PTEN*) [7]. Такие нарушения затрагивают ключевые сигнальные пути, включающие Wnt/ β -катенин, рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), митогенактивированную протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK), фосфоинозитид-3-киназу (phosphoinositide-3-kinase, PI3K), суперсемейство Ras-ГТФазы (Ras superfamily of small guanosine triphosphatases) и трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β). Перечисленные аберрации можно разделить на две группы:

- 1) КРР с хромосомной нестабильностью, ассоциированной с потерей функции белка APC и мутациями в генах, кодирующих Wnt- и Ras-сигнальные пути;
- 2) КРР с микросателлитной нестабильностью, которая часто связана с мутациями в генах системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR).

КРР с хромосомной нестабильностью является наиболее распространенной группой. Мутации гена *APC* инициируют начальные стадии КРР: APC является негативным регулятором β -катенина, а при наличии мутации концентрация β -катенина в цитоплазме существенно вырастает и ведет к активации Wnt-сигнальных путей, которые в свою очередь стимулируют деление и миграцию опухолевых клеток [8].

Трансформация аденомы в карциному происходит при нарушении структуры ГТФаз [9–11]. ГТФазы участвуют в трансдукции внеклеточных сигналов MAPK. Аминокислотная замена в Ras-белках препятствует их гидролизу, вследствие чего активируются белковые каскады: RAF/MEK/ERK и PI3K-AKT сигнальные пути, отвечающие за клеточный рост и деление [12]. В результате клетка находится в перманентно активированном состоянии, что позволяет ей избежать апоптоза и начать неконтролируемое деление.

В представленном обзоре описаны роль мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* в лечении пациентов с КРР и мониторинг эффективности таргетной анти-EGFR-терапии, дано сравнение различных методов для выявления мутаций.

МУТАЦИИ В ГЕНАХ *KRAS* И *NRAS* ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

В последнее десятилетие выживаемость пациентов с метастатическим КРР существенно выросла. Такой успех связан с введением в практику лечения таргетных препаратов, таких как моноклональные антитела (MoAbs) против EGFR. Анти-EGFR MoAbs могут быть использованы как в монотерапии, так и в сочетании с традиционной химиотерапией [13]. На настоящий момент для клинической практики одобрены два таргетных анти-EGFR-препарата — цетуксимаб (Erbix) и панитумумаб (Vectibix), которые, тем не менее, имеют высокую токсичность. Именно поэтому остро стоит вопрос о выявлении целевой группы пациентов, чувствительных к ингибиторам EGFR.

Связывание рецептора внеклеточной части EGFR приводит к блокированию внутриклеточного тирозинкиназного домена и, соответственно, деактивирует сигнальные пути Ras. Обнаружено, что мутации в генах *KRAS* и *NRAS*, выявляемые приблизительно у 50% пациентов с КРР, ассоциированы с резистентностью к анти-EGFR-терапии [14, 15]. Более того, последние исследования по развитию резистентности к анти-EGFR-терапии показывают, что у пациентов с диким типом генов *KRAS* и *NRAS* возможно наличие небольших субпопуляций клеток, несущих мутации в генах семейства *RAS* (Retrovirus Associated) [16]. В таких случаях резистентность к MoAbs-терапии стремительно развивается в течение нескольких месяцев.

Наиболее известными онкогенными мутациями являются мутации в экзонах 2, 3 и 4 в генах *KRAS* и *NRAS* (табл. 1). При этом *KRAS*-мутации встреча-

Таблица 1

Спектр мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*

KRAS				NRAS				
Экзон	Кодон	Название мутации	Локация	Экзон	Кодон	Название мутации	Локация	
2	12	p.G12A	c.35G>C	2	12	p.G12A	c.35G>C	
		p.G12C	c.34G>T			p.G12C	c.34G>T	
		p.G12C	c.33_34TG>CT			p.G12D	c.35G>A	
		p.G12D	c.35G>A			p.G12S	c.34G>A	
		p.G12F	c.34_35GG>TT			p.G12R	c.34G>C	
		p.G12H	c.34_35GG>CA			p.G12N	c.34_35GG>AA	
		p.G12R	c.34G>C			p.G12P	c.34_35GG>CC	
		p.G12S	c.34G>A			p.G12Y	c.34_35GG>TA	
		p.G12V	c.35G>T			p.G12V	c.35G>T	
		p.G12I	c.34_35GG>AT			p.G12E	c.35_36GT>AG	
		p.G12N	c.33_34GG>AA			13	p.G13R	c.37G>C
		p.G12L	c.34_35GG>CT				p.G13V	c.38G>T
		p.G12Y	c.34_35GG>TA		p.G13S		c.37G>A	
		p.G12F	c.34_35GG>TT		p.G13C		c.37G>T	
		p.G12R	c.34_36GGT>AGA		p.G13N		c.37_38GG>AA	
		p.G12L	c.34_36GGT>CTG		p.G13Y		c.37_38GG>TA	
		p.G12C	c.34_36GGT>TGC		p.G13D		c.38G>A	
		p.G12W	c.34_36GGT>TGG		p.G13A		c.38G>C	
	13	12	p.G12D	c.35G>A	3	59	p.G13V	c.38_39GT >T C
			p.G12A	c.35G>C			p.A59T	c.175G>A
			p.G12V	c.35G>T			p.A59P	c.175G>C
		p.G12fs*3	c.35delG	p.A59S			c.175G>T	
		13	p.G13C	c.37G>T			p.A59D	c.176C>A
			p.G13S	c.37G>A			p.A59G	c.176C>G
			p.G13R	c.37G>C			p.A59V	c.176C>T
			p.G13C	c.36_37TG>AT			61	p.Q61H
			p.G13N	c.37_38GG>AA		p.Q61K		c.181C>A
			p.G13I	c.37_38GG>AT		p.Q61L		c.182A>T
			p.G13Y	c.37_38GG>TA		p.Q61R		c.182A>G
			p.G13F	c.37_38GG>TT		p.Q61E		c.181C>G
			p.G13D	c.38G>A		p.Q61K		c.181_183CAA>AAG
			p.G13R	c.37_39GGC>CGT		p.Q61P		c.182A>C
			p.G13A	c.38G>C		p.Q61R		c.181_182CA>AG
p.G13V	c.38G>T		p.Q61L	c.181_182CA>TT				
p.G13E	c.38_39GC>AA	p.Q61R	c.182_183AA>GG					

KRAS				NRAS			
Экзон	Кодон	Название мутации	Локация	Экзон	Кодон	Название мутации	Локация
2	13	p.G13E	c.38_39GC>AG	3	61	p.Q61H	c.183A>T
		p.G13D	c.38_39GC>AT			p.Q61Q	c.183A>G
		p.G13V	c.38_39GC>TG			p.Q61L	c.182_183AA>TG
		p.G13V	c.38_39GC>TT			p.Q61_E62>HK	c.183_184AG>CA
		p.G13_V14>DI	c.38_40GCG>ACA				
3	59	p.A59T	c.175G>A	4	117	p.K117R	c.350 A> G
		p.A59S	c.175G>T			p.K117N	c.351A>C
		p.A59P	c.175G>C			p.K117E	c.349A>G
		p.A59E	c.176G>A			p.K117Q	c.349A>C
		p.A59G	c.176G>G			p.K117T	c.350A>C
		p.A59V	c.176G>T			p.K117M	c.350A>T
		p.A59del	c.176_178delCAG			p.K117N	c.351A>T
	61	p.Q61K	c.181C>A		146	p.A146P	c.436G>C
		p.Q61E	c.181C>G			p.A146T	c.436G>A
		p.Q61*(Ter)	c.181C>T			p.A146V	c.437C>T
		p.Q61H	c.183A>C			p.A146S	c.436G>T
		p.Q61H	c.183A>T			p.A146G	c.437C>G
		p.Q61L	c.182A>T			p.A146D	c.437C>A
		p.Q61P	c.182A>C				
4	117	p.Q61K	c.180_181TC>AA	4	117	p.K117R	c.350 A> G
		p.Q61R	c.182A>G			p.K117N	c.351A>C
		p.Q61R	c.182_183AA>GT			p.K117E	c.349A>G
		p.Q61Q	c.183A>G			p.K117Q	c.349A>C
						p.K117T	c.350A>C
						p.K117I	c.350A>T
						p.K117N	c.351A>T
	146	p.A146P	c.436G>C		146	p.A146P	c.436G>C
		p.A146T	c.436G>A			p.A146T	c.436G>A
		p.A146V	c.437C>T			p.A146V	c.437C>T
		p.A146S	c.436G>T			p.A146S	c.436G>T
		p.A146G	c.437C>G			p.A146G	c.437C>G
		p.A146E	c.437C>A			p.A146E	c.437C>A

ются чаще, что может быть обусловлено наличием большого количества редких кодонов в гене *KRAS*, приводящих к снижению трансляции белка [17]. Как правило, пациенты с такими мутациями имеют более агрессивный характер злокачественных новообразований и тяжело поддаются лечению [18]. Именно поэтому в настоящее время идет испытание таргетных препаратов, ингибирующих белки семейства Ras.

Главными соединениями, способными ингибировать белки Ras, считаются малые молекулы — химические компаунды с молекулярной массой не более 900 Дальтон [15]. Однако ингибирование мутантных белков Ras сопряжено с высокой токсичностью для нормальных тканей в силу того, что семейство Ras имеет до 300 субстратов [19]. Другая немаловажная причина для анализа спектра мутаций *KRAS* и *NRAS* заключается в том, что часть пациентов с мутациями в данных генах все же оказывается чувствительной к анти-EGFR-терапии. Например, носители мутации G13D оказываются чувствительными к терапии цетуксимабом [20, 21]. Потенциальное

объяснение такого феномена заключается в том, что в клетках с G12D-мутацией активируются преимущественно RAF- и PI3K-сигнальные пути, в то время как G12V, G12C или G13D мутации влияют на активацию RAL-сигнальных путей.

Таким образом, анализ наличия и спектра мутаций генов *KRAS* и *NRAS* становится необходимым требованием для лечения пациентов с КРР. Однако эффективность различных методов для анализа может существенно отличаться.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *KRAS* И *NRAS*

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики КРР является колоноскопия — инвазивный метод, сопряженный с существенным неудобством для пациента и высокой себестоимостью.

Другим подходом к диагностике КРР является молекулярно-генетический анализ биопсийного материала пациента в парафинизированных образцах, фиксированных в формалине (FFPE-блоки) [22], однако метод, так же связанный с инвазивной процедурой (биопсия опухоли), может иметь ложноотрицательные результаты анализа вследствие того, что опухолевые клетки в биопсийном материале могут отсутствовать или содержаться в крайне низком количестве. Гетерогенность опухоли в большинстве случаев обуславливает различные молекулярно-генетические профили, что является еще одним ограничением метода. Наконец, сама подготовка и фиксация материала приводит к значительной деградации и ухудшению качества анализируемой ДНК, поэтому исследование биопсийного материала не всегда дает полное представление об этиологии, а оценка динамики развития злокачественных новообразований невозможна.

В связи с этим в настоящее время активно развивается новое направление в диагностике — жидкая биопсия. В данном случае анализируется опухолевая ДНК, циркулирующая в кровотоке пациента (цДНК). При этом не требуется проведения классической биопсии, а для анализа берется венозная кровь пациента. За счет лизиса опухолевых клеток количество опухолевой цДНК в плазме увеличивается: это увеличение особенно заметно на поздних стадиях развития заболевания. На ранних стадиях количество клеток с мутациями не так велико, поэтому необходимо использовать достаточно чувствительные методы [23], например избирательное выявление мутантного аллеля методами цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) или подавление

амплификации последовательностей дикого типа при ПЦР в режиме реального времени. Возможность подавлять амплификацию последовательностей дикого типа появляется при использовании комплементарных LNA-олигонуклеотидов (locked nucleic acids), где вместо обычных присутствуют основания с замкнутым кольцом рибозы в позициях C2 и C4 и метильная группа. За счет этого повышается температура плавления цепей примерно на 20°C по сравнению с обычными нуклеотидами, поэтому в реакции амплифицируется только мутантный аллель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* являются наиболее значимыми прогностическими и терапевтическими биомаркерами у пациентов с КРР. Наличие мутантного аллеля в одном из этих генов говорит о неблагоприятных прогнозах для пациента и нечувствительности к анти-EGFR-терапии. В настоящий момент не существует официально зарегистрированного препарата, ингибирующего ГТФазы Ras, однако анализ мутаций позволяет выявить группу пациентов, отвечающих на анти-EGFR-терапию.

Жидкая биопсия является перспективным направлением для анализа мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*. Цифровая ПЦР либо ПЦР с подавлением амплификации последовательностей дикого типа обладает необходимой чувствительностью для анализа опухолевой цДНК и позволяет избежать ограничений, связанных с исследованием биопсийного материала в FFPE-блоках.

В настоящий момент времени остро стоит вопрос о стандартизации методов анализа опухолевой цДНК и введении их в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. О.И. Бровкина — анализ литературных источников, написание статьи; А.Г. Никитин — анализ литературных источников, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. O.I. Brovkina — analysis of literary sources, writing an article; A.G. Nikitin — analysis of literary sources, editing. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the ver-

sion to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(4):191–197. doi: 10.1055/s-0029-1242458
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210
- Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Pathol Res Int.* 2012;2012:509348. doi: 10.1155/2012/509348
- Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, et al. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6055–6072. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6055
- Kondo Y, Issa JP. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23(1-2):29–39. doi: 10.1023/a:1025806911782
- Cohen R, Pudlacz T, Delattre JF, et al. Molecular targets for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2350. doi: 10.3390/cancers12092350
- Issa JP. Colon Cancer: It's CIN or CIMP. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):5939–5940. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1596
- Kwong LN, Dove WF. APC and its modifiers in colon cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2009;656:85–106. doi: 10.1007/978-1-4419-1145-2_8
- Linardou H, Briassoulis E, Dahabreh IJ, et al. All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):221–233. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.008
- Писарева Е.Е., Любченко Л.Н., Коваленко С.П., Шамагин В.А. Анализ мутаций в генах KRAS и BRAF при раке толстой и прямой кишки в российской популяции // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15, № 2. С. 36–41. [Pisareva EE, Ljubchenko LN, Kovalenko SP, Shamanin VA. Analysis of mutations in kras and braf genes in colorectal cancer in Russian patients. *Siberian Journal of Oncology.* 2016;15(2):36–41. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41
- Vaughn CP, Zobell SD, Furtado LV, et al. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(5):307–312. doi: 10.1002/gcc.20854
- Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK Pathway. *J Thorac Oncol Elsevier.* 2006;1(1):7–9.
- Grothey A, Lenz HJ. Explaining the unexplainable: EGFR antibodies in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1735–1737. doi: 10.1200/JCO.2011.40.4194
- Lièvre A, Bachet JB, Corre DL, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992–3995. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191
- Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission Possible? *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(11):828–851. doi: 10.1038/nrd4389
- Diaz LA, Williams R, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature.* 2012;486(7404):537–540. doi: 10.1038/nature11219
- Lampson BL, Pershing NL, Prinz JA, et al. Rare codons regulate KRas oncogenesis. *Curr Biol.* 2013;23(1):70–75. doi: 10.1016/j.cub.2012.11.031
- Porru M, Pompili L, Caruso C, et al. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):57. doi: 10.1186/s13046-018-0719-1
- Liu M, Sjogren AK, Karlsson C, et al. Targeting the protein prenyltransferases efficiently reduces tumor development in mice with K-RAS-induced lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(14):6471–6476. doi: 10.1073/pnas.0908396107
- Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3570–3577. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2592
- Tural D, Selcukbiricik F, Erdamar S, et al. Association KRAS G13D tumor mutated outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Hepato-gastroenterology.* 2013;60(125):1035–1040. doi: 10.5754/hge12983
- Kapp JR, Diss T, Spicer J, et al. Variation in pre-PCR processing of FFPE samples leads to discrepancies in BRAF and EGFR mutation detection: a diagnostic RING trial. *J Clin Pathol.* 2014;68(2):111–118. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202644
- Емельянова М.А., Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М., и др. Определение мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого с помощью биологических микрочипов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 3. С. 15–23. [Emel'yanova MA, Mazurenko NN, Gagarin I., et al. EGFR mutation detection using biological microchips in non-small cell lung cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2012;23(3):15–23. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Никитин Алексей Георгиевич, к.б.н.;
Российская Федерация, 115682, Москва, Ореховый
бульвар, д. 28; e-mail: avialn@gmail.com;
eLibrary SPIN: 3367-0680;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9762-3383>

Соавтор:

Бровкина Ольга Игоревна, к.б.н.;
e-mail: brov.olia@gmail.com; eLibrary SPIN: 3631-1397;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0946-7331>

AUTHORS INFO

Alexey G. Nikitin, Cand. Sci. (Biol.); address: 28,
Orekhovy boulevard, Moscow, 115682, Russia;
e-mail: avialn@gmail.com; eLibrary SPIN: 3367-0680;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9762-3383>

Olga I. Brovkina, Cand. Sci. (Biol.); e-mail:
brov.olia@gmail.com; eLibrary SPIN: 3631-1397;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0946-7331>