

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ. ОПЫТ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ

И.С. Абрамов¹, Т.С. Лисица¹, А.М. Строганова², О.О. Рябая², А.М. Данишевич³, А.О. Хахина¹, А.И. Закаморная¹, А.Д. Мацвай¹, Г.А. Шипулин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Ежегодно в Российской Федерации регистрируются более 500 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, из них более 50 тыс. обусловлено наследственными формами. Своевременная диагностика данных форм позволит выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия. **Цель исследования** — профилактика и ранняя диагностика наследственных форм онкологических заболеваний путем создания базы данных и разработки программного обеспечения для анализа данных таргетного высокопроизводительного секвенирования. **Методы.** В исследование вошли 636 образцов ДНК, полученных от пациентов, у которых установлено онкологическое заболевание с высокой вероятностью наследственной природы или отягощенное семейным анамнезом. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Подготовку библиотек ДНК осуществляли с использованием панели зондов KAPA Hyper (Roche). Панель включала в себя зонды для таргетного обогащения кодирующей части 44 генов. Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina). **Результаты.** Выявлено 65 патогенных/вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности у 96 пациентов в генах ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERCC1, MEN1, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, PALB2, TP53. Выявлено также 2858 вариантов нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением. **Заключение.** В результате была создана локальная база данных генетических вариантов, содержащая клинико-анамнестические данные. На данный момент в базу депонировано 4763 варианта нуклеотидной последовательности, из них 2522 — уникальные варианты, выявленные у 1 пациента.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы; NGS; таргетное секвенирование; база данных.

Для цитирования: Абрамов И.С., Лисица Т.С., Строганова А.М., Рябая О.О., Данишевич А.М., Хахина А.О., Закаморная А.И., Мацвай А.Д., Шипулин Г.А. Диагностика наследственных опухолевых синдромов методом высокопроизводительного секвенирования. Опыт создания базы данных. *Клиническая практика*. 2021;12(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76383>

Поступила 22.07.2021

Принята 26.08.2021

Опубликована 02.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Среди всех случаев онкологических заболеваний 75% являются спорадическими, т.е. возникают случайным образом и связаны преимущественно с факторами внешней среды (солнечная радиация, загрязнение окружающей среды) и образом жизни (курение, злоупотребление вредными продуктами питания, ожирение, малоподвижный образ жизни).

В 25% случаев диагностируют семейные формы злокачественных опухолей. Среди семейных форм выделяют наследственные формы, при которых был диагностирован патогенный вариант в протоонкогенах, либо генах-протекторах онкологических заболеваний [1].

Наследственные онкологические синдромы в странах Европы и Северной Америки изучаются

DIAGNOSTICS OF HEREDITARY CANCER SYNDROMES BY NGS. PROCESS OF CREATING A DATABASE

I.S. Abramov¹, T.S. Lisitsa¹, A.M. Stroganova², O.O. Ryabaya², A.M. Danishevich³, A.O. Khakhina¹, A.I. Zakamornaya¹, A.D. Matsvay¹, G.A. Shipulin¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Background: More than 500 thousand new cases of malignant neoplasms are registered annually in the Russian Federation, of which more than 50 thousand new cases are due to hereditary forms. Improving the diagnosis of these diseases will make it possible to detect tumors in the early stages and take timely preventive and therapeutic measures. **Aims:** Creation of a database and development of software for NGS data analysis for the prevention and early diagnosis of hereditary forms of oncological diseases. **Methods:** The present study used 636 DNA samples obtained from cancer patients with a high hereditary risk or a burdened family history. DNA was isolated from blood lymphocytes. DNA libraries were prepared with a KAPA Target Enrichment Panel (Roche). The panel included probes for targeted enrichment of the coding region of 44 genes. NGS was performed on the MiSeq platform (Illumina). **Results:** We identified 65 pathogenic/ probably pathogenic nucleotide sequence variants in 96 patients in the ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, PALB2, TP53 genes. We also identified 2858 nucleotide sequence variants of unknown clinical significance. **Conclusions:** We have created a local database that contains both genetic variants and clinical and anamnestic data. The database contains 4763 nucleotide sequence variants at the moment, among which 2522 are unique variants identified in a single patient.

Keywords: neoplastic syndromes; hereditary; high-throughput nucleotide sequencing; databases; genetic.

For citation: Abramov IS, Lisitsa TS, Stroganova AM, Ryabaya OO, Danishevich AM, Khakhina AO, Zakamornaya AI, Matsvay AD, Shipulin GA. Diagnostics of Hereditary Cancer Syndromes by NGS. Process of Creating A Database. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76383>

Submitted 22.07.2021

Revised 26.08.2021

Published 02.09.2021

достаточно давно. Существует достаточное количество работ, посвященных поиску герминальных нарушений при наследственном раке толстой кишки (синдром Линча, полипозы). Описано более 50 патогенных мутаций в исландских, французских, канадских, африканских, американских, польских и латиноамериканских популяционных группах [2, 3]. Выявлены драйверные мутации при раке молочной железы (PMЖ) и раке яичников в крупных исследованиях популяций евреев-ашкенази, скандинавских народов (норвежцы, финны). Менее масштабные исследования проводили в Бразилии [4]. В странах Азиатского региона (Бангладеш, материковый Китай, Гонконг, Индонезия, Япония, Корея, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Таиланд, Вьетнам и этнические азиаты Канады и США) выявляется 7–10% PMЖ в составе наследственных

синдромов [5]. Группа ученых из США провела масштабное исследование мутаций, ответственных за развитие наследственных PMЖ, рака яичников, синдрома Линча. Проанализировано 25 генов с изучением семейных историй, включающих диагноз на момент исследования и анамнез заболеваний в прошлом. У 6,8% (17 000) обследованных лиц из 252 223 включенных в исследование была обнаружена по меньшей мере одна патогенная мутация [6]. В России также проводятся исследования популяционной частоты клинически значимых вариантов при онкологических заболеваниях [7]. Такая работа наглядно демонстрирует необходимость применения комплексного метода диагностики генетических нарушений, основанного не только на общепризнанных данных о популяционной частоте и устоявшихся описаниях

наследственных синдромов, но и на анализе более широкой выборки генов у лиц группы риска с целью определения собственных популяционной частоты и создания национального реестра мутаций.

Цель исследования — профилактика и ранняя диагностика наследственных форм онкологических заболеваний путем создания базы данных и разработки программного обеспечения для анализа данных таргетного высокопроизводительного секвенирования.

МЕТОДЫ

Клинико-анамнестическая характеристика образцов

В данное исследование были включены 636 образцов цельной крови от пациентов с диагнозом рака молочной железы, в том числе двусторонним, рака грудной железы, рака яичников, рака толстой кишки, рака желудка, рака тела матки, меланомы, рака почки, рака поджелудочной железы, злокачественного новообразования головного мозга, лимфомы Ходжкина, десмоида, опухоли желчных протоков, первично множественных злокачественных новообразований и др. Средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания составил $42,8 \pm 9,3$ года.

Дизайн панели зондов для таргетного секвенирования кодирующих участков генов

Для создания таргетной панели нами были отобраны 44 гена (*APC*, *ATM*, *AXIN2*, *BARD1*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *DICER1*, *EPCAM*, *GALNT12*, *GREM1*, *MEN1*, *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTCH1*, *PTCH2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RET*, *SMAD4*, *STK11*, *SUFU*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL*, *WT1*), ассоциированных с развитием основных опухолевых синдромов. Далее с помощью онлайн-сервиса HyperDesign от компании Roche (США) был проведен биоинформатический дизайн панели ДНК-зондов, включающий кодирующие участки данных генов, сайты сплайсинга, 5'-UTR области.

Подготовка ДНК-библиотек

и высокопроизводительное секвенирование

Выделение ДНК из лимфоцитов проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Протокол подготовки библиотек осуще-

ствляли с помощью набора KAPA HyperPrep Kit (Roche) по стандартному протоколу. Гибридизацию с таргетной панелью проводили также по стандартному протоколу Hyper (Roche). В качестве секвенирующей платформы была использована система MiSeq (Illumina, США), версия химии MiSeq Reagent Kit v2 500-cycles, позволяющая анализировать за один запуск до 96 библиотек.

Биоинформатическая обработка данных секвенирования

Генерация FastQ-файлов выполнялась с использованием программного обеспечения Illumina v2.4. Дальнейшая обработка данных проведена с использованием алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека GRCh38 с помощью программного пакета BWA (burrows-wheeler-alignment), сортировку по координате, дедупликацию и повторное выравнивание с помощью сервиса Picard-tools, выявление вариантов нуклеотидной последовательности и фильтрацию вариантов по качеству с помощью GATK v4.1.8.1. Аннотацию выявленных вариантов по всем транскриптам для каждого гена из базы RefSeq, оценку популяционных частот с использованием выборки проектов Genome aggregation database (gnomAD), Exome Aggregation Consortium (ExAC), оценку влияния с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR), а также методов расчета эволюционной консервативности позиции (PhyloP, PhastCons) проводили при помощи программы OpenCravat. Классификация вариантов нуклеотидной последовательности проводилась на основании рекомендаций по интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS) American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и сервиса Varsome.

Этическая экспертиза

Письменное информированное согласие было получено от всех пробандов, участвующих в исследовании. Все образцы были обезличены до получения исследовательской группой. В данном исследовании не используются идентифицируемые биологические образцы и не приводятся какие-либо конфиденциальные данные. Следовательно, согласно правилам этического комитета и национальным нормам, этот проект не требует этического одобрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа выявлено 65 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности у 96 пациентов в генах *ATM*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MEN1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *PALB2*, *TP53* (см. табл.). Выявлено также

2858 вариантов нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто встречались патогенные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2* — у 37 и 27 пациентов

Таблица 1 / Table 1

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности /
Pathogenic variants

Ген	Координата	кДНК	Белок	Кол-во
<i>ATM</i>	chr11:108312424G>T	c.5932G>T	p.Glu1978Ter	2
<i>ATM</i>	chr11:108235784delTTCT	c.450_453del	p.Ser151Ter	1
<i>ATM</i>	chr11:108335105T>C	c.8147T>C	p.Val2716Ala	1
<i>BLM</i>	chr15:90761015C>T	c.1642C>T	p.Gln548Ter	2
<i>BLM</i>	chr15:90763016C>T	c.1933C>T	p.Gln645Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43057063insG	c.5266dup	p.Gln1756ProfsTer74	17
<i>BRCA1</i>	chr17:43091496delT	c.4035del	p.Glu1346LysfsTer20	3
<i>BRCA1</i>	chr17:43071225G>C	c.4689C>G	p.Tyr1563Ter	2
<i>BRCA1</i>	chr17:43106487A>C	c.181T>G	p.Cys61Gly	2
<i>BRCA1</i>	chr17:43045767G>A	c.5503C>T	p.Arg1835Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43057078G>A	c.5251C>T	p.Arg1751Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43067608C>G	c.5074G>C	p.Asp1692His	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43091772delAGAC	c.3756_3759del	p.Ser1253ArgfsTer10	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43091827delTTTAC	c.3700_3704del	p.Val1234GlnfsTer8	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43092280delAGCAT	c.3247_3251del	p.Met1083Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43093570insT	c.1961dup	p.Tyr655ValfsTer18	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43094021delG	c.1510del	p.Arg504ValfsTer28	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43094023delTTTAA	c.1504_1508del	p.Leu502AlafsTer2	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43094731G>C	c.800C>G	p.Ser267Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43104242delA	c.321del	p.Phe107LeufsTer12	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43115780C>G	c.81-1G>C	-	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43124028delCT	c.68_69del	p.Glu23ValfsTer17	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32337161delAAAC	c.2808_2811del	p.Ala938ProfsTer21	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32340757delTAACT	c.6405_6409del	p.Asn2135LysfsTer3	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32362596A>T	c.7879A>T	p.Ile2627Phe	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32380136delA	c.9253del	p.Thr3085GlnfsTer19	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32316528G>A	c.67+1G>A	-	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32326104delT	c.429del	p.Val144LeufsTer8	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32326143insT	c.468dup	p.Lys157Ter	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32330933delT	c.700del	p.Ser234ProfsTer7	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32332779delAAAG	c.1310_1313del	p.Lys437IlefsTer22	1

Таблица 1 Окончание / End of Table 1

Ген	Координата	кДНК	Белок	Кол-во
BRCA2	chr13:32336624delA	c.2272del	p.Ser758ValfsTer14	1
BRCA2	chr13:32337006delCAGA	c.2653_2656del	p.Asp885MetfsTer9	1
BRCA2	chr13:32337522delAAAA	c.3167_3170del	p.Gln1056ArgfsTer3	1
BRCA2	chr13:32339548delTC	c.5197_5198del	p.Ser1733ArgfsTer9	1
BRCA2	chr13:32339593insT	c.5238dup	p.Asn1747Ter	1
BRCA2	chr13:32339641delT	c.5286T>G	p.Tyr1762Ter	1
BRCA2	chr13:32340073delCT	c.5722_5723del	p.Leu1908ArgfsTer2	1
BRCA2	chr13:32340301delT	c.5946del	p.Ser1982ArgfsTer22	1
BRCA2	chr13:32340824C>T	c.6469C>T	p.Gln2157Ter	1
BRCA2	chr13:32340848delT	c.6494del	p.Leu2165TrpfsTer3	1
BRCA2	chr13:32357845G>A	c.7721G>A	p.Trp2574Ter	1
BRCA2	chr13:32370955G>A	c.8488-1G>A	-	1
BRCA2	chr13:32371044delAA	c.8578_8579del	p.Lys2860GlufsTer8	1
BRCA2	chr13:32380147T>C	c.9256+2T>C	-	1
CHEK2	chr22:28725242C>T	c.444+1G>A	-	2
CHEK2	chr22:28725254G>A	c.433C>T	p.Arg145Trp	2
CHEK2	chr22:28695134insT	c.1368dup	p.Glu457ArgfsTer33	1
EPCAM	chr2:47375237G>A	c.429G>A	p.Trp143Ter	1
MEN1	chr11:64810109T>C	c.1A>G	p. Met1Val	1
MLH1	chr3:37047632delGAA	c.1852_1854del	p.Lys618del	2
MLH1	chr3:37042331G>A	c.1731G>A	p.Ser577Ser	1
MSH2	chr2:47414411delT	c.939del	p.Gln314ArgfsTer17	1
MSH3	chr5:80813614G>T	c.2686G>T	p.Gly896Ter	1
MSH6	chr2:47799403insGT	c.1421_1422dup	p.Gln475CysfsTer7	1
MUTYH	chr1:45331556C>T	c.1103G>A	p.Gly368Asp	6
MUTYH	chr1:45332310C>T	c.705G>A	p.Trp235Ter	1
MUTYH	chr1:45332780G>A	c.475C>T	p.Gln159Ter	1
PALB2	chr16:23637886delACAA	c.172_175del	p.Gln60ArgfsTer7	2
PALB2	chr16:23636036delTC	c.509_510del	p.Arg170IlefsTer14	1
TP53	chr17:7674220C>T	c.743G>A	p.Arg248Gln	1
TP53	chr17:7674872T>C	c.659A>G	p.Tyr220Cys	1
TP53	chr17:7675124T>C	c.488A>G	p.Tyr163Cys	1
TP53	chr17:7675139C>T	c.473G>A	p.Arg158His	1
TP53	chr17:7673821G>A	c.799C>T	p.Arg267Trp	1

соответственно. Самый распространенный вариант c.5266dup, p.Gln1756ProfsTer в гене *BRCA1*, также известный как 5382insC, был выявлен у 17 пациентов с РМЖ, двусторонним РМЖ, раком яичников, что

соответствует данным, полученным ранее другими исследовательскими группами [7]. В гене *BRCA2* мажорных мутаций на основании полученных данных выделить не удастся. Из всех выявленных па-

тогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* лишь 4 входят в стандартные панели распространенных тест-систем в России.

У нескольких пациентов выявлено также сочетание двух патогенных вариантов: у пациентки с РМЖ выявлены мутации с.321del, p.Phe107LeufsTer в гене *BRCA1* и с.1933C>T, p.Gln645Ter в гене *BLM*; у пациентки с диагнозом первично множественных злокачественных новообразований (рак щитовидной железы, РМЖ, рак маточной трубы) выявлены мутации с.5503C>T, p.Arg1835Ter в гене *BRCA1* и с.172_175del, p.Gln60ArgfsTer в гене *PALB2*; у пациентки с диагнозом первично множественных злокачественных новообразований (рак эндометрия, РМЖ) выявлены мутации с.1421_1422dup, p.Gln475CysfsTer в гене *MSH6* и с.7879A>T, p.Ile2627Phe в гене *BRCA2*. У 9 пациентов выявлено сочетание мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH3*, *EPCAM* с вариантом с.470T>C, p.Ile157Thr в гене *CHEK2*. У пациентов с диагнозом РМЖ и РМЖ в сочетании с лейомиосаркомой были выявлены патогенные варианты в гене *TP53*. Все вышеперечисленное подчеркивает актуальность исследования кодирующей последовательности данных генов, в том числе при проведении предварительной ПЦР-диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате была создана локальная база данных генетических вариантов, содержащая также клинико-anamnestические данные. По мере дополнения базы данных новыми данными секвенирования будет проводиться дальнейшая статистическая и клиническая характеристика выявленных генетических вариантов. В перспективе накопленные данные могут быть использованы как для анализа эпидемиологии онкологических заболеваний, так и разработки тест-систем, актуальных для российской популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Строганова А.М., Рябая О.О., Данишевич А.М. — сбор образцов и клинико-anamnestическая характеристика; Хахина А.О., Закаморная А.И. — экспериментальная часть работы; Абрамов И.С., Лисица Т.С., Мацвай А.Д., Шипулин Г.А. — планирование и контроль экспериментов, обработка данных, написание и рецензирование статьи. 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. Stroganova A.M., Ryabaya O.O., Danishevich A.M. — collection of samples and anamnesic characteristics; Khakhina A.O., Zakamornaya A.I. — the experimental part; Abramov I.S., Lisitsa T.S., Matsvai A.D., Shipulin G.A. — planning and control of experiments, data processing, writing and reviewing the article. The authors 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 version to be published and agreeing to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания №№ 388-00102-20-01/388-00154-21-00.

Funding source.

The study was done with a support of the state assignment №№ 388-00102-20-01/ 388-00154-21-00

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах // *Практическая онкология*. 2014. Т. 15, № 3. С. 101–106. [Imyanitov EN. General ideas about hereditary tumor syndromes. *Practical Oncology*. 2014;15(3):101–106. (In Russ).]
- Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2019;18(2):211–219. doi: 10.1007/s10689-018-00117-1
- Haraldsdottir S, Rafnar F, Frankel WL, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in *MSH6* and *PMS2*. *Nat Commun*. 2017;8(1):14755. doi: 10.1038/ncomms14755
- Felix GE, Abe-Sandes C, Machado-Lopes TM, et al. Germline mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *TP53* in patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian Population. *Hum Genome Var*. 2014;1:14012. doi: 10.1038/hgv.2014.12
- Kwong A, Shin VY, Ho JC, et al. Comprehensive spectrum of *BRCA1* and *BRCA2* deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J Med Genet*. 2016;53(1):15–23. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103132
- Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K, et al. Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. *Cancer Genet*. 2017; 218-219:58–68. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.09.003
- Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С., и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные проблемы и решения // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 1. С. 21–29. [Nikitin AG, Brovkina OI, Khodyrev DS, et al. The experience of creating a public database of oncoBRCA mutations: bioinformatic problems and solutions. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):21–29. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract25860

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Абрамов Иван Сергеевич; адрес: 119121, Российская Федерация, Москва, ул. Погодинская, д. 10, с. 1;
e-mail: IAbrahamov@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1436-3601;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>

Соавторы:

Лисица Татьяна Сергеевна;
e-mail: Tlisitsa@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2289-4331;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6212-7627>

Строганова Анна Михайловна, к.м.н.;
e-mail: stroganova_am@mail.ru; eLibrary SPIN: 5295-3338;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Рябая Оксана Олеговна, к.б.н.;
e-mail: oxa2601@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4865-5850;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6295-3497>

Данишевич Анастасия Михайловна;
e-mail: danisham7@gmail.com; eLibrary SPIN: 3195-1760;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>

Хахина Анастасия Олеговна;
e-mail: AKhakhina@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2922-9674;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-9765>

Закаморная Анастасия Ивановна;
e-mail: AZakamornaya@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 6263-9686;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-0236>

Мацвай Алина Дмитриевна;
e-mail: AMatsvay@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2679-3183;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6301-9169>

Шипулин Герман Александрович;
e-mail: shipulin@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1908-9098;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Ivan S. Abramov; address: 10 bild. 1, Pogodinskaya street, 119121, Moscow, Russia;
e-mail: IAbrahamov@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1436-3601;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>

Co-authors:

Tatyana S. Lisitsa; e-mail: Tlisitsa@cspmz.ru;
eLibrary SPIN: 2289-4331;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6212-7627>

Anna M. Stroganov, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: stroganova_am@mail.ru; eLibrary SPIN: 5295-3338;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Oxana O. Ryabaya, Cand. Sci. (Biol.);
e-mail: oxa2601@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4865-5850;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6295-3497>

Anastasiya M. Danishevich;
e-mail: danisham7@gmail.com; eLibrary SPIN: 3195-1760;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>

Anastasia O. Khakhina;
e-mail: AKhakhina@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2922-9674;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-9765>

Anastasiya I. Zakamornaya;
e-mail: AZakamornaya@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 6263-9686;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-0236>

Alina D. Matsvay;
e-mail: AMatsvay@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2679-3183;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6301-9169>

German A. Shipulin;
e-mail: shipulin@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1908-9098;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>