


Анализ мутаций в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* при каротидных параганглиомах

Е.Н. Лукьянова¹, А.В. Снежкина¹, Д.В. Калинин², А.В. Покровский², А.Л. Головюк², О.А. Степанов¹, Е.А. Пудова¹, Г.С. Размахаев³, М.В. Орлова⁴, А.П. Поляков³, М.В. Киселева³, А.Д. Каприн³, А.В. Кудрявцева^{1, 3} 

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия

² Институт хирургии им. А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия


³ Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Каротидные параганглиомы (КПГ) – редкие нейроэндокринные опухоли, которые развиваются из параганглионарной ткани каротидного тельца и располагаются в области бифуркации сонной артерии. Эти опухоли характеризуются медленным ростом, однако в ряде случаев наблюдается агрессивное течение заболевания и метастазирование. Операции по удалению каротидных параганглиом сопряжены с высоким риском осложнений, в то время как лучевая и химиотерапия малоэффективны. Изучение молекулярного патогенеза КПГ может способствовать разработке новых подходов к терапии и открытию биомаркеров. Ранее нами выполнено высокопроизводительное секвенирование экзома 52 архивных образцов КПГ, одной из задач которого была оценка мутационной нагрузки. Из-за отсутствия парных образцов гистологически нормальных тканей или крови потенциально герминальные мутации были исключены из выборки с использованием баз данных 1000 Genomes Project и ExAC при строгих параметрах фильтрации. В настоящем исследовании проанализированы десять генов (*ZNF717*, *CDC27*, *FRG2C*, *FAM104B*, *CTBP2*, *HLA-DRB1*, *HYDIN*, *KMT5A*, *MUC3A* и *PRSS3*), характеризующихся наиболее высокой мутационной нагрузкой. В четырех генах (*CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*) идентифицированы потенциально патогенные мутации, согласно нескольким предсказательным алгоритмам (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster и LRT). Многие выявленные мутации оказались представленными в большом количестве образцов выборки, что заставило проверить их соматический статус с использованием дополнительных данных секвенирования экзома крови, выполненного с таким же набором для экзомного обогащения, как и при анализе опухолей КПГ. Обнаружено, что значительное число выявленных потенциально патогенных мутаций являются герминальными, что, по-видимому, связано с наличием ошибок аннотации в базах данных 1000 Genomes Project и ExAC. Однако часть идентифицированных мутаций в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* остаются предположительно патогенными, кроме того, имеются многочисленные данные о вовлеченности этих генов в формирование и прогрессию других видов опухолей. Это позволяет считать гены *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* потенциально связанными с патогенезом КПГ и требует обратить на них особое внимание в дальнейших исследованиях. Таким образом, необходимо совершенствовать методики для выявления онко-ассоциированных генов и патогенных мутаций.

Ключевые слова: каротидные параганглиомы; экзом; мутационная нагрузка; мутации; высокопроизводительное секвенирование.

Analysis of mutations in *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* and *KMT5A* genes in carotid paragangliomas

E.N. Lukyanova¹, A.V. Snezhkina¹, D.V. Kalinin², A.V. Pokrovsky², A.L. Golovyuk², O.A. Stepanov¹, E.A. Pudova¹, G.S. Razmakhaev³, M.V. Orlova⁴, A.P. Polyakov³, M.V. Kiseleva³, A.D. Kaprin³, A.V. Kudryavtseva^{1, 3} 

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia

² Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Carotid paragangliomas (CPGLs) are rare neuroendocrine tumors that arise from paraganglionic tissue of the carotid body localizing at the bifurcation of carotid artery. These tumors are slowly growing, but occasionally they become aggressive and metastatic. Surgical treatment remains high-risk and extremely challenging; radiation and chemotherapy are poorly effective. The study of molecular pathogenesis of CPGLs will allow developing novel therapeutic approaches and revealing biomarkers. Previously, we performed the exome sequencing of 52 CPGLs and estimated mutational load (ML). Paired histologically normal tissues or blood were unavailable, so potentially germline mutations were excluded from the analysis with strong filtering conditions using 1000 Genomes Project and ExAC databases. In this work, ten genes (*ZNF717*, *CDC27*, *FRG2C*, *FAM104B*, *CTBP2*, *HLA-DRB1*, *HYDIN*, *KMT5A*, *MUC3A*, and *PRSS3*) characterized by the highest level of mutational load were analyzed. Using several prediction algorithms (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster, and LRT), potentially pathogenic mutations were identified in four genes (*CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN*, and *KMT5A*). Many of these mutations occurred in the majority of cases, and their mutation type was checked using exome sequencing data of blood prepared with the same exome enrichment kit that was used for preparation of exome libraries from CPGLs. The majority of the mutations were germline that can apparently be associated with annotation errors in 1000 Genomes Project and ExAC. However, part of the mutations identified in *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN*, and *KMT5A* remain potentially pathogenic, and there is a large body of data on the involvement of these genes in the formation and progression of other tumors. This allows considering

CDC27, CTBP2, HYDIN, and KMT5A genes as potentially associated with CPGL pathogenesis and requires taking them into account in further investigations. Thus, there is a necessity to improve the methods for identification of cancer-associated genes as well as pathogenic mutations.

Key words: carotid paragangliomas; exome; mutation load; mutations; high-throughput sequencing.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Лукьянова Е.Н., Снежкина А.В., Калинин Д.В., Покровский А.В., Головюк А.Л., Степанов О.А., Пудова Е.А., Размахаев Г.С., Орлова М.В., Поляков А.П., Киселева М.В., Каприн А.Д., Кудрявцева А.В. Анализ мутаций в генах *CDC27, CTBP2, HYDIN* и *KMT5A* при каротидных параганглиомах. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(6):726-733. DOI 10.18699/VJ18.416

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Lukyanova E.N., Snezhkina A.V., Kalinin D.V., Pokrovsky A.V., Golovyuk A.L., Stepanov O.A., Pudova E.A., Razmakhaev G.S., Orlova M.V., Polyakov A.P., Kiseleva M.V., Kaprin A.D., Kudryavtseva A.V. Analysis of mutations in *CDC27, CTBP2, HYDIN* and *KMT5A* genes in carotid paragangliomas. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(6):726-733. DOI 10.18699/VJ18.416 (in Russian)

Параганглиомы – редкие нейроэндокринные опухоли, которые характеризуются высокой генетической гетерогенностью (Favier et al., 2015). Около 3 % всех параганглиом располагаются в области головы и шеи. Наиболее распространены из них каротидные параганглиомы (КПГ), которые образуются из каротидного тельца, располагающегося в области бифуркации сонной артерии. В 25–40 % случаев параганглиомы ассоциированы с мутациями, которые могут приводить к двум основным вариантам нарушений: 1) изменению путей, связанных с гипоксией (*SDHx, VHL* и *PHD*); 2) дерегуляции онко-ассоциированных путей, в которые вовлечены протоонкоген *RET*, а также гены-супрессоры опухолевого роста *NF1, TMEM127, MAX* и *KIF1Bβ* (Nölting, Grossman, 2012). Мутации в этих генах встречаются как в случае наследственных семейных опухолевых синдромов, так и при спорадических формах опухолей (Unlü et al., 2009; Favier, Gimenez-Roqueplo, 2012). По-видимому, эти два варианта нарушений связаны с разными типами развития параганглиом; опухоли в состоянии псевдогипоксии характеризуются aberrантной активацией фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), повышенной васкуляризацией, снижением интенсивности окислительно-восстановительных реакций, в то время как опухоли второй группы ассоциированы с активацией сигнальных путей *PI3K/AKT, RAS/RAF/ERK* и *mTORC1/p70S6K*, а также нейрональными и нейроэндокринными нарушениями. Эти группы подразделяют на следующие подгруппы: 1А и 1В, которые включают параганглиомы с мутациями в генах *SDHx* и *VHL* соответственно; подгруппу 2А, содержащую опухоли с мутациями в генах *RET, MAX, NF1, TMEM127* и *KIF1Bβ*; подгруппы 2В и 2С, в которые включены спорадические опухоли, и 2D – подгруппу опухолей, не содержащих известных мутаций (Zhikrivetskaya et al., 2017).

Единственным методом лечения КПГ является хирургическое удаление опухоли, так как лучевая и химиотерапия малоэффективны. Однако в связи с близким расположением к сонной артерии и крупным нервам, операции по удалению этих опухолей сопряжены с высоким риском осложнений. Изучение молекулярного патогенеза каротидных параганглиом необходимо для разработки новых терапевтических подходов и выявления маркеров, определяющих клинические особенности течения заболевания. В настоящее время диагностические и прогностические

биомаркеры данного заболевания ограничены и обладают низкой чувствительностью и специфичностью (Plouin et al., 2016).

В последние годы весьма эффективным методом лечения ряда онкологических заболеваний показала себя иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (Bracarda et al., 2015). Одним из многообещающих предиктивных биомаркеров ответа опухоли на иммунотерапию является мутационная нагрузка (МН) – количество соматических мутаций, нормированных на одну мегабазу (1 млн п. н.) кодирующей последовательности ДНК человека (Topalian et al., 2016). В результате возникновения большого количества соматических мутаций в опухолях появляются новые формы белков – неoантигены, которые отсутствуют в нормальных клетках (Chabanon et al., 2016). Иммунные клетки распознают их как чужеродные, что вызывает устойчивый Т-клеточный ответ. Таким образом, уровень мутационной нагрузки коррелирует с ответом на иммунотерапию (Alexandrov et al., 2013; Van Allen et al., 2015).

Исследование уровня мутационной нагрузки при различных опухолях является как фундаментальной, так и актуальной прикладной задачей. Ранее нами на основании анализа секвенирования экзома 52 образцов опухолей была впервые проведена оценка мутационной нагрузки при КПГ (Snezhkina et al., 2018). Выявлено, что несколько генов характеризуются существенно повышенным количеством потенциально соматических «вредных» (приводящих к изменению структуры белка) мутаций по сравнению с другими генами. Предполагается, что эти гены могут играть важную роль в патогенезе каротидных параганглиом. Это послужило основой для их детального анализа.

Материалы и методы

В работе использованы результаты секвенирования экзома 52 архивных образцов каротидных параганглиом (Snezhkina et al., 2018). Ранее на основе этих данных нами были идентифицированы гены, характеризующиеся наиболее высокой мутационной нагрузкой. В связи с невозможностью получить для архивного материала парные образцы крови, а также с отсутствием прилегающей гистологически нормальной ткани, для сравнения были взяты данные ExAC и 1000 Genomes Project. Для

удаления максимального количества герминальных мутаций использовались строгие параметры: из анализа исключены все мутации, встречающиеся в базах данных 1000 Genomes Project и ExAC с частотой более 2 % (Snezhkina et al., 2018).

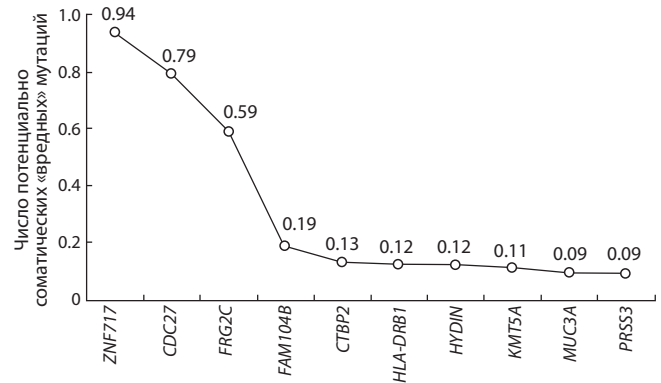
В топ-10 генах проанализированы мутации с применением наиболее распространенных алгоритмов, предсказывающих их патогенность: SIFT, PolyPhen2, MutationTaster и LRT. Для дальнейшего анализа выбрано четыре гена *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*, в остальных генах большинство вариантов оказались нейтральными. Для анализа типа (герминального или соматического) выявленных вариантов выполнено секвенирование экзона трех образцов периферической крови больных КПП. Выделение ДНК проводилось на станции для автоматического выделения нуклеиновых кислот MagNA Pure Compact System (Roche, Швейцария) с использованием набора MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche). Экзомные библиотеки подготавливались при помощи набора TruSeq Exome Library Prep Kit (Illumina, США) согласно протоколу производителя. Высокопроизводительное секвенирование проведено на приборе NextSeq 500 System (Illumina) в режиме парных прочтений (76 × 2). Оценка качества чтений выполнена с помощью FastQC, для очистки чтений использовали программу Trimmomatic. Далее с помощью BWA-MEM проведено картирование прочтений на референсный геном человека (GRCh37/hg19). Для обработки прочтений использовали программный пакет SAMtools. Идентификацию мутаций осуществляли с помощью программы vcfilter пакета vcflib, аннотацию вариантов – с использованием SnpSift пакета snpEff.

Результаты

Потенциально патогенные мутации в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*

Ранее в единственной работе, посвященной оценке мутационной нагрузки при КПП, нами показано, что в нескольких генах обнаруживается существенно повышенное количество мутаций (в пересчете на одну мегабазу кодирующего региона генома) по сравнению с другими генами (Snezhkina et al., 2018). Был использован единственный доступный алгоритм анализа, основанный на биоинформатической фильтрации соматических мутаций при помощи баз данных 1000 Genomes Project и ExAC. Выявлено десять генов – *ZNF717*, *CDC27*, *FRG2C*, *FAM104B*, *CTBP2*, *HLA-DRB1*, *HYDIN*, *KMT5A*, *MUC3A* и *PRSS3*, характеризующихся повышенным количеством потенциально соматических «вредных» мутаций (см. рисунок).

В исследуемых генах детально проанализированы все выявленные варианты с использованием алгоритмов, предсказывающих их патогенность (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster и LRT), а также методы расчета эволюционной консервативности позиций (PhastCons и PhyloP). Большинство потенциально патогенных мутаций обнаружено в четырех генах: *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* (см. таблицу). Мутации в остальных генах, согласно большинству предсказательных алгоритмов, были преимущественно нейтральными. Проведен анализ



Распределение генов согласно частоте потенциально соматических «вредных» мутаций.

Проанализированы только мутации, приводящие к изменению структуры белка: несинонимичные (нонсенс- и миссенс-) мутации, а также мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания. Из анализа исключены все мутации, встречающиеся в базах данных 1000 Genomes Project и ExAC с частотой более 2 %. Число мутаций в гене при оценке МН нормировалось на 1 млн п. н. кодирующей последовательности ДНК человека. При анализе учитывались длина гена при секвенировании и размер экзона в зависимости от дизайна проб в наборе для экзомного обогащения.

литературы для установления роли генов *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* в развитии онкологических заболеваний. Оказалось, что все четыре гена описаны ранее как онкоассоциированные, что предварительно подтверждало предположение об их возможной роли в патогенезе КПП. Однако при детальном рассмотрении выявленных потенциально патогенных мутаций в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* оказалось, что значительная часть из них характерна почти для всех образцов выборки. Более того, эти мутации встречаются в некоторых образцах в гомозиготном состоянии. Сделано предположение, что выявленные мутации, по-видимому, представляют собой герминальные варианты, что может быть связано с ошибками аннотации или отсутствием этих мутаций в базах данных 1000 Genomes Project и ExAC. Помимо этого, вероятным объяснением также могут быть ошибки секвенирования. Однако не следует исключать возможность, что эти мутации характерны именно для КПП.

Сопоставление данных секвенирования опухолевой ткани КПП и крови для уточнения типа мутаций в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*

В результате дополнительного анализа данных высокопроизводительного секвенирования экзона трех образцов крови обнаружено, что значительная часть идентифицированных потенциально патогенных мутаций в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A* при КПП являются герминальными. Так, из 33 выявленных мутаций только восемь с высокой вероятностью могут быть соматическими (см. таблицу).

Обсуждение

Нами проведен анализ десяти генов, в которых ранее при КПП выявлено наибольшее количество потенциально «вредных» мутаций при нормировании на одну мегабазу кодирующих последовательностей ДНК (Snezhkina et al.,

Потенциально патогенные мутации в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*, выявленные при помощи первичного анализа, а также результаты уточнения их типа (герминальные или соматические)

Ген	Транскрипт	Идентификатор мутации	Позиция на хромосоме	Генотип/ число образцов	Мутация кДНК	Аминокислота	Число образцов с мутацией
<i>CDC27</i>	NM_001114091	–	chr17: 45,235,612	ГЕТ/9	c.435T>G	p.Asn145Lys	9
		–	chr17: 45,219,329	ГЕТ/16 ГОМ/2	c.1459T>G	p.Cys487Gly	18
		rs77891297	chr17: 45,216,169	ГЕТ/29 ГОМ/20	c.1658A>C	p.Gln553Pro	49
		rs79201963	chr17: 45,219,239	ГЕТ/39 ГОМ/10	c.1549G>A	p.Glu517Lys	49
		–	chr17: 45,247,301	ГЕТ/43 ГОМ/6	c.359T>C	p.Leu120Ser	49
		rs76836152	chr17: 45,216,172	ГЕТ/29 ГОМ/20	c.1655T>C	p.Leu552Pro	49
		rs62075657	chr17: 45,216,132	ГЕТ/40 ГОМ/9	c.1695A>C	p.Leu565Phe	49
		–	chr17: 45,214,614	ГЕТ/2	c.1835T>C	p.Leu612Pro	2
		rs186452221	chr17: 45,232,043	ГЕТ/18	c.952A>G	p.Lys318Glu	18
		rs62075620	chr17: 45,214,669	ГЕТ/42 ГОМ/4	c.1780A>C	p.Lys594Gln	46
		rs62077276	chr17: 45,258,954	ГЕТ/30 ГОМ/19	c.77T>C	p.Phe26Ser	49
		rs79487913	chr17: 45,219,296	ГЕТ/46 ГОМ/3	c.1492C>G	p.Pro498Ala	49
		rs77467652	chr17: 45,235,598	ГЕТ/4	c.449C>G	p.Ser150Cys	4
		rs76995821	chr17: 45,219,283	ГЕТ/1	c.1504_1505delTAinsCG	p.Tyr502Arg	1
		rs76995821	chr17: 45,219,283	ГЕТ/45 ГОМ/3	c.1505A>G	p.Tyr502Cys	48
		rs75729335	chr17: 45,219,226	ГЕТ/45 ГОМ/3	c.1562A>C	p.Tyr521Ser	48
rs112848754	chr17: 45,234,406	ГЕТ/2	c.714delT	p.Val239fs	2		
<i>CTBP2</i>	NM_022802	–	chr10: 126,686,634	ГЕТ/1	c.2084C>A	p.Ala695Glu	1
		rs61870306	chr10: 126,683,071	ГЕТ/48 ГОМ/1	c.2367C>G	p.Asn789Lys	49
		–	chr10: 126,683,058	ГЕТ/6	c.2380A>C	p.Asn794His	6
		rs80025996	chr10: 126,683,146	ГЕТ/23	c.2292G>T	p.Gln764His	23
		rs80273852	chr10: 126,683,075	ГЕТ/40 ГОМ/1	c.2363A>T	p.His788Leu	41
		rs76582415	chr10: 126,682,443	ГЕТ/33	c.2512C>A	p.His838Asn	33
		rs150320719	chr10: 126,683,132	ГЕТ/17	c.2306T>A	p.Leu769Gln	17
		rs79936509	chr10: 126,683,123	ГЕТ/48 ГОМ/1	c.2315T>G	p.Leu772Trp	49
		–	chr10: 126,714,721	ГЕТ/1	c.1605_1606delCT	p.Ser536fs	1
		rs146097043	chr10: 126,678,133	ГЕТ/6	c.2911delC	p.Gln971fs	6

Окончание таблицы

Ген	Транскрипт	Идентификатор мутации	Позиция на хромосоме	Генотип/ число образцов	Мутация кДНК	Аминокислота	Число образцов с мутацией
<i>HYDIN</i>	NM_001270974	rs116739010	chr16: 70,989,335	GET/45	c.6259C>T	p.Arg2087Cys	45
		rs1774360	chr16: 70,972,620	GET/42	c.6892C>G	p.Arg2298Gly	42
		rs117626004	chr16: 71,098,649	GET/43	c.2170A>G	p.Asn724Asp	43
		rs201356436	chr16: 70,896,033	GET/5	c.11695G>A	p.Val3899Met	5
		rs77276171	chr16: 70,896,015	GET/43	c.11712delT	p.Gln3905fs	43
<i>KMT5A</i>	NM_020382	rs77198130	chr12: 123,880,923	GET/3	c.542_543delTT	p.Leu181fs	3

Примечание. Представленные мутации выбраны согласно самым высоким значениям, предсказывающим их патогенность, одновременно по четырем алгоритмам: SIFT – ≤ 0.05 (патогенная), PolyPhen-2 – ≥ 0.85 (вероятно патогенная), MutationTaster – 1 (патогенная), LRT – D (disease, патогенная) или U (unknown, неизвестная). Серым фоном выделены потенциально патогенные мутации, остальные мутации – герминальные. Результаты получены на основании сравнения данных секвенирования экзомов образцов опухолей, а также трех образцов крови.

2018). При этом только в четырех генах (*CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*) идентифицированы потенциально патогенные мутации согласно нескольким предсказательным алгоритмам.

Для всех четырех выявленных генов ранее показана вовлеченность в образование опухолей. Ген *CDC27* кодирует белок цикла клеточного деления 27. Этот белок является коровой субъединицей комплекса стимуляции анафазы/циклосомы (APC/C), который катализирует реакцию убиквитинирования и регулирует деградацию белков в ходе митоза (Page, Niete, 1999; Peters, 2006). Мутации в гене *CDC27* обнаружены при остеосаркоме, раке яичка, предстательной железы и колоректальном раке (Lindberg et al., 2013; Reimann et al., 2014; Yu et al., 2014; Litchfield et al., 2015). Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *CDC27*, а также снижение его экспрессии связаны с риском развития рака молочной железы (Stevens et al., 2011). При раке молочной железы уровень экспрессии *CDC27* и секурина, а также соотношение уровней экспрессии этих двух белков могут быть использованы для оценки прогноза заболевания (Talvinen et al., 2013). На клеточных линиях рака молочной железы показано участие *CDC27* в полиубиквитинировании циклина D1 (Pawar et al., 2010). Циклин D1 является протоонкогеном, регулирующим фазовый переход G1-S клеточного цикла в опухолевых клетках (Alao, 2007); повышение его экспрессии наблюдается при многих видах рака (Juhlin et al., 2009). В клеточных линиях колоректального рака подавление экспрессии *CDC27* приводило к ингибированию пролиферации опухолевых клеток, в то время как повышение экспрессии – к стимуляции клеточного деления (Qiu et al., 2016).

Ген *CTBP2* кодирует С-концевой связывающий белок 2. Вместе со своим паралогом, *CTBP2*, белки участвуют в регуляции транскрипции путем связывания с ДНК или факторами ремоделирования хроматина, например метилтрансферазами гистонов (HMTs) или деацетилазами гистонов (HDACs) (Turner, Crossley, 2001). На клеточных

линиях рака молочной железы показано влияние *CTBP1/2* на репарацию ДНК (Di et al., 2010, 2013). В опухолевых клетках *CTBP2* участвует в активации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и метастазировании (Di et al., 2013; Zhang J. et al., 2015). Повышение экспрессии *CTBP2* наблюдается при раке молочной железы, предстательной железы, яичников, желудка, глиомах и ассоциировано с плохим прогнозом и снижением выживаемости больных (Barroilhet et al., 2013; Di et al., 2013; Zhang et al., 2014; Wang et al., 2016; Dai et al., 2017).

Ген *HYDIN* кодирует протяженный белок, предположительно участвующий в клеточном движении (Davy, Robinson, 2003; Doggett et al., 2006). В гене *HYDIN* обнаружены частые соматические мутации у больных раком молочной железы (Zhang Y. et al., 2015). Сравнительное исследование мутаций в генах среди 23 разных видов рака, выполненное с использованием базы данных COSMIC (v68), показало, что *HYDIN* входит в число первых ста генов с наибольшей частотой мутаций (Tan et al., 2015).

Ген *KMT5A* (*SET8*, *SETD8* или *PR-Set7*) кодирует метилтрансферазу гистонов 5A, которая обеспечивает метилирование лизина 20 гистона H4 и участвует в транскрипционной репрессии ряда генов (Nishioka et al., 2002). Важные функции *KMT5A* – поддержание структуры ДНК во время митоза, конденсация хроматина и обеспечение нормального прохождения цитокинеза (Wu, Rice, 2011; Beck et al., 2012). В ряде исследований показана вовлеченность гена *KMT5A* в разные патологические процессы, в том числе канцерогенез (Yu et al., 2013; Milite et al., 2016). *KMT5A* может влиять на транскрипционную активность p53 и его основные функции (проапоптотическую, а также арест клеточного цикла) путем метилирования лизина 382 (p53K382) (Shi et al., 2007). Повышение экспрессии гена *KMT5A* наблюдается при глиоме, хронической миелоидной лейкемии, гепатоцеллюлярной карциноме, раке поджелудочной железы, щитовидной железы и легкого (Takawa et al., 2012; Liao et al., 2018; Ma, 2018). При раке мо-

лочной железы повышенная экспрессия *KMT5A* положительно коррелирует с экспрессией *TWIST* и *N*-кадгерина и отрицательно коррелирует с экспрессией *E*-кадгерина, что свидетельствует о его вовлеченности в ЭМП (Yang et al., 2012). Способность *KMT5A* увеличивать инвазивный потенциал опухолевых клеток подтверждается несколькими исследованиями (Yu et al., 2013; Liao et al., 2018). Полиморфизм в гене *KMT5A* (rs16917496), располагающийся в 3'-негтранслируемой области (3'-UTR) в сайте связывания с микроРНК miR-502, – один из двенадцати полиморфизмов с aberrантной частотой аллелей в опухолях (по данным анализа библиотек EST NCBI), обнаруженных в сайтах связывания микроРНК с мРНК. Эти SNP могут нарушать связывание микроРНК с мРНК-мишенью и влиять на экспрессию белка (Yu et al., 2007). Данный полиморфизм ассоциирован со снижением экспрессии гена *KMT5A* и увеличением общей выживаемости больных гепатоцеллюлярной карциномой, раком молочной железы, яичников и легкого (Song et al., 2009; Ding et al., 2012; Guo et al., 2012; Wang et al., 2012; Xu et al., 2013).

Идентифицированные гены кодируют преимущественно консервативные белки и участвуют в важных клеточных процессах, таких как пролиферация, регуляция транскрипции, клеточный цикл, эпигенетическая регуляция экспрессии генов и движение клеток. Все четыре гена, согласно данным литературы, вовлечены в канцерогенез и ассоциированы с опухолями различных локализаций. Для генов *CDC27* и *CTBP2* показана функция потенциального гена-супрессора опухолевого роста и онкогена соответственно. Однако при детальном рассмотрении выявленных мутаций в этих генах обнаружены варианты, характерные для большинства образцов выборки каротидных параганглиом (например, в 49 случаях из 52). Причем часть мутаций встречается в гомозиготном состоянии, исходя из чего сделано предположение, что данные мутации являются герминальными вариантами. Это было подтверждено после секвенирования экзона крови трех пациентов с использованием набора для пробоподготовки библиотек, аналогичного набору, который был использован для подготовки экзомных библиотек из опухолевой ткани. Обнаружено, что большинство идентифицированных мутаций наследственные. Часть остальных потенциально соматических мутаций встречается более чем в одном образце КПП. Возможно, эти мутации также окажутся герминальными при анализе экзона парной нормальной ткани, полученной от этих же пациентов, или большего числа образцов нормальной ткани. Однако эти мутации могут быть действительно ассоциированы с патогенезом каротидных параганглиом, так как для других видов опухолей показано участие выявленных нами генов в канцерогенезе, в частности, вследствие появления онко-ассоциированных мутаций. Маловероятно, что обнаруженные мутации являются следствием ошибок секвенирования.

Таким образом, инструменты и алгоритмы, используемые для анализа частоты мутаций, имеют определенные недостатки. В базах данных 1000 Genomes Project и ExAC могут быть ошибки аннотации. Гены, располагающиеся в недостаточно хорошо аннотированных областях генома, по-видимому, ошибочно попадают в список генов с высо-

кой частотой мутаций. На получаемых результатах могут сказаться недостаточное покрытие при секвенировании определенных генов или ошибки секвенирования. Поэтому необходимо совершенствовать методики для выявления онко-ассоциированных генов и патогенных мутаций. По-видимому, выявленные нами несколько областей с ошибочной аннотацией в базах данных 1000 Genomes Project и ExAC несущественно влияют на средний уровень МН, рассчитанный для КПП. Необычная форма графика при анализе каротидных параганглиом оказалась артефактом, и при этом типе опухолей гены различаются по частоте мутаций незначительно. Однако ряд идентифицированных мутаций в генах *CDC27*, *CTBP2*, *HYDIN* и *KMT5A*, которые предсказаны как предположительно патогенные, а также большое количество данных об их вовлеченности в формирование и прогрессию других типов опухолей позволяют считать эти гены потенциально связанными с патогенезом КПП и требуют обратить на них особое внимание в дальнейших исследованиях.

Благодарности

Авторы благодарят Институт хирургии им. А.В. Вишневского за помощь в создании коллекции образцов, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии и Российский университет дружбы народов за помощь в обработке данных, ЦКП «Геном» Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (http://www.eimb.ru/rus/ckp/ccu_genome_c.php) за использование приборной базы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект № 17-75-20105.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

- Alao J.P. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Mol. Cancer*. 2007;6:24. DOI 10.1186/1476-4598-6-24.
- Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjörð J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilicic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., López-Otín C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlessner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N., Valdés-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-421. DOI 10.1038/nature12477.
- Barroilhet L., Yang J., Hasselblatt K., Paranal R.M., Ng S.K., Rauh-Hain J.A., Welch W.R., Bradner J.E., Berkowitz R.S., Ng S.W. C-terminal binding protein-2 regulates response of epithelial ovarian cancer cells to histone deacetylase inhibitors. *Oncogene*. 2013; 32(33):3896-3903. DOI 10.1038/onc.2012.380.

- Beck D.B., Oda H., Shen S.S., Reinberg D. PR-Set7 and H4K20me1: at the crossroads of genome integrity, cell cycle, chromosome condensation, and transcription. *Genes Dev.* 2012;26(4):325-337. DOI 10.1101/gad.177444.111.
- Bracarda S., Altavilla A., Hamzaj A., Sisani M., Marrocolo F., Del Buono S., Danielli R. Immunologic checkpoints blockade in renal cell, prostate, and urothelial malignancies. *Semin. Oncol.* 2015;42(3):495-505. DOI 10.1053/j.semincol.2015.02.004.
- Chabanon R.M., Pedrero M., Lefebvre C., Marabelle A., Soria J.C., Postel-Vinay S. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers. *Clin. Cancer Res.* 2016;22(17):4309-4321. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-16-0903.
- Dai F., Xuan Y., Jin J.J., Yu S., Long Z.W., Cai H., Liu X.W., Zhou Y., Wang Y.N., Chen Z., Huang H. CtBP2 overexpression promotes tumor cell proliferation and invasion in gastric cancer and is associated with poor prognosis. *Oncotarget.* 2017;8(17):28736-28749. DOI 10.18632/oncotarget.15661.
- Davy B.E., Robinson M.L. Congenital hydrocephalus in *hy3* mice is caused by a frameshift mutation in *Hydin*, a large novel gene. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12(10):1163-1170. DOI 10.1093/hmg/ddg122.
- Di L.J., Byun J.S., Wong M.M., Wakano C., Taylor T., Bilke S., Baek S., Hunter K., Yang H., Lee M., Zvosec C., Khrantsova G., Cheng F., Perou C.M., Miller C.R., Raab R., Olopade O.I., Gardner K. Genome-wide profiles of CtBP link metabolism with genome stability and epithelial reprogramming in breast cancer. *Nat. Commun.* 2013;4:1449. DOI 10.1038/ncomms2438.
- Di L.J., Fernandez A.G., De Siervi A., Longo D.L., Gardner K. Transcriptional regulation of *BRCAl* expression by a metabolic switch. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010;17(12):1406-1413. DOI 10.1038/nsmb.1941.
- Ding C., Li R., Peng J., Li S., Guo Z. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3' untranslated region of the *SET8* gene is associated with the outcome of small-cell lung cancer. *Exp. Ther. Med.* 2012;3(4):689-692. DOI 10.3892/etm.2012.469.
- Doggett N.A., Xie G., Meincke L.J., Sutherland R.D., Mundt M.O., Berbari N.S., Davy B.E., Robinson M.L., Rudd M.K., Weber J.L., Stallings R.L., Han C. A 360-kb interchromosomal duplication of the human *HYDIN* locus. *Genomics.* 2006;88(6):762-771. DOI 10.1016/j.ygeno.2006.07.012.
- Favier J., Amar L., Gimenez-Roqueplo A.P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11(2):101-111. DOI 10.1038/nrendo.2014.188.
- Favier J., Gimenez-Roqueplo A.P. Genetics of paragangliomas and pheochromocytomas. *Med. Sci. (Paris).* 2012;28(6-7):625-632. DOI 10.1051/medsci/2012286016.
- Guo Z., Wu C., Wang X., Wang C., Zhang R., Shan B. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3'-untranslated region of the histone methyltransferase *SET8* is associated with hepatocellular carcinoma outcome. *Int. J. Cancer.* 2012;131(6):1318-1322. DOI 10.1002/ijc.27352.
- Juhlin C.C., Goh G., Healy J.M., Fonseca A.L., Scholl U.I., Stenman A., Kunstman J.W., Brown T.C., Overton J.D., Mane S.M., Nelson-Williams C., Bäckdahl M., Suttorp A.C., Haase M., Choi M., Schlessinger J., Rimm D.L., Höög A., Prasad M.L., Korah R., Kim J.K., Diehl J.A. Nuclear cyclin D1: an oncogenic driver in human cancer. *J. Cell Physiol.* 2009;220(2):292-296. DOI 10.1002/jcp.21791.
- Liao T., Wang Y.J., Hu J.Q., Wang Y., Han L.T., Ma B., Shi R.L., Qu N., Wei W.J., Guan Q., Xiang J., Chen J.Y., Sun G.H., Li D.S., Mu X.M., Ji Q.H. Histone methyltransferase *KMT5A* gene modulates oncogenesis and lipid metabolism of papillary thyroid cancer *in vitro*. *Oncol. Rep.* 2018;39(5):2185-2192. DOI 10.3892/or.2018.6295.
- Lindberg J., Mills I.G., Klevebring D., Liu W., Neiman M., Xu J., Wikström P., Wiklund P., Wiklund F., Egevad L., Grönberg H. The mitochondrial and autosomal mutation landscapes of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2013;63(4):702-708. DOI 10.1016/j.eururo.2012.11.053.
- Litchfield K., Summersgill B., Yost S., Sultana R., Labreche K., Dudakia D., Renwick A., Seal S., Al-Saadi R., Broderick P., Turner N.C., Houlston R.S., Huddart R., Shipley J., Turnbull C. Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours. *Nat. Commun.* 2015;6:5973. DOI 10.1038/ncomms6973.
- Ma Z. Downregulation of SETD8 by miR-382 is involved in glioma progression. *Pathol. Res. Pract.* 2018;214(3):356-360. DOI 10.1016/j.prp.2018.01.004.
- Milite C., Feoli A., Viviano M., Rescigno D., Cianciulli A., Balzano A.L., Mai A., Castellano S., Sbardella G. The emerging role of lysine methyltransferase SETD8 in human diseases. *Clin. Epigenetics.* 2016;8:102. DOI 10.1186/s13148-016-0268-4.
- Nishioka K., Rice J.C., Sarma K., Erdjument-Bromage H., Werner J., Wang Y., Chuikov S., Valenzuela P., Tempst P., Steward R., Lis J.T., Allis C.D., Reinberg D. PR-Set7 is a nucleosome-specific methyltransferase that modifies lysine 20 of histone H4 and is associated with silent chromatin. *Mol. Cell.* 2002;9(6):1201-1213. DOI 10.1016/S1097-2765(02)00548-8.
- Nölting S., Grossman A.B. Signaling pathways in pheochromocytomas and paragangliomas: prospects for future therapies. *Endocr. Pathol.* 2012;23(1):21-33. DOI 10.1007/s12022-012-9199-6.
- Page A.M., Hieter P. The anaphase-promoting complex: new subunits and regulators. *Annu. Rev. Biochem.* 1999;68:583-609. DOI 10.1146/annurev.biochem.68.1.583.
- Pawar S.A., Sarkar T.R., Balamurugan K., Sharan S., Wang J., Zhang Y., Dowdy S.F., Huang A.M., Sterneck E. C/EBP δ targets cyclin D1 for proteasome-mediated degradation via induction of CDC27/APC3 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(20):9210-9215. DOI 10.1073/pnas.0913813107.
- Peters J.M. The anaphase promoting complex/cyclosome: a machine designed to destroy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006;7(9):644-656. DOI 10.1038/nrm1988.
- Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M., Fassnacht M., Gimenez-Roqueplo A.P., Lenders J.W., Lusse-Lepoutre C., Steichen O. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(5):G1-G10. DOI 10.1530/EJE-16-0033.
- Qiu L., Wu J., Pan C., Tan X., Lin J., Liu R., Chen S., Geng R., Huang W. Downregulation of CDC27 inhibits the proliferation of colorectal cancer cells via the accumulation of p21^{Cip1/Waf1}. *Cell Death Dis.* 2016;7:e2074. DOI 10.1038/cddis.2015.402.
- Reimann E., Köks S., Ho X.D., Maasalu K., Märtson A. Whole exome sequencing of a single osteosarcoma case—integrative analysis with whole transcriptome RNA-seq data. *Hum. Genomics.* 2014;8:20. DOI 10.1186/s40246-014-0020-0.
- Shi X., Kachirskaia I., Yamaguchi H., West L.E., Wen H., Wang E.W., Dutta S., Appella E., Gozani O. Modulation of p53 function by SET8-mediated methylation at lysine 382. *Mol. Cell.* 2007;27(4):636-646. DOI 10.1016/j.molcel.2007.07.012.
- Snezhkina A.V., Lukyanova E.N., Kalinin D.V., Pokrovsky A.V., Dmitriev A.A., Koroban N.V., Pudova E.A., Fedorova M.S., Volchenko N.N., Stepanov O.A., Zheveliyuk E.A., Kharitonov S.L., Lipatova A.V., Abramov I.S., Golovyuk A.V., Yegorov Y.E., Vishnyakova K.S., Moskalev A.A., Krasnov G.S., Melnikova N.V., Shcherbo D.S., Kiseleva M.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Zaretsky A.R., Kudryavtseva A.V. Exome analysis of carotid body tumor. *BMC Med. Genomics.* 2018;11(Suppl.1):17. DOI 10.1186/s12920-018-0327-0.
- Song F., Zheng H., Liu B., Wei S., Dai H., Zhang L., Calin G.A., Hao X., Wei Q., Zhang W., Chen K. An miR-502-binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the *SET8* gene is associated with early age of breast cancer onset. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(19):6292-6300. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0826.
- Stevens K.N., Wang X., Fredericksen Z., Pankratz V.S., Cerhan J., Vachon C.M., Olson J.E., Couch F.J. Evaluation of associations between common variation in mitotic regulatory pathways and risk of overall and high grade breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;129(2):617-622. DOI 10.1007/s10549-011-1587-y.
- Takawa M., Cho H.S., Hayami S., Toyokawa G., Kogure M., Yamane Y., Iwai Y., Maejima K., Ueda K., Masuda A., Dohmae N.,

- Field H.I., Tsunoda T., Kobayashi T., Akasu T., Sugiyama M., Ohnuma S., Atomi Y., Ponder B.A., Nakamura Y., Hamamoto R. Histone lysine methyltransferase SETD8 promotes carcinogenesis by deregulating PCNA expression. *Cancer Res.* 2012;72(13):3217-3227. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-11-3701.
- Talvinen K., Karra H., Pitkänen R., Ahonen I., Nykänen M., Lintunen M., Söderström M., Kuopio T., Kronqvist P. Low *cdc27* and high *securin* expression predict short survival for breast cancer patients. *APMIS.* 2013;121(10):945-953. DOI 10.1111/apm.12110.
- Tan H., Bao J., Zhou X. Genome-wide mutational spectra analysis reveals significant cancer-specific heterogeneity. *Sci. Rep.* 2015;5:12566. DOI 10.1038/srep12566.
- Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16(5):275-287. DOI 10.1038/nrc.2016.36.
- Turner J., Crossley M. The CtBP family: enigmatic and enzymatic transcriptional co-repressors. *Bioessays.* 2001;23(8):683-690. DOI 10.1002/bies.1097.
- Unlü Y., Becit N., Ceviz M., Koçak H. Management of carotid body tumors and familial paragangliomas: review of 30 years' experience. *Ann. Vasc. Surg.* 2009;23(5):616-620. DOI 10.1016/j.avsg.2009.06.014.
- Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Shukla S.A., Blank C., Zimmer L., Sucker A., Hillen U., Foppen M.H.G., Goldinger S.M., Utikal J., Hassel J.C., Weide B., Kaehler K.C., Loquai C., Mohr P., Gutzmer R., Dummer R., Gabriel S., Wu C.J., Schadendorf D., Garraway L.A. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015;350(6257):207-211. DOI 10.1126/science.aad0095.
- Wang C., Guo Z., Wu C., Li Y., Kang S. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3' untranslated region of the *SET8* gene is associated with the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Genet.* 2012;205(7-8):373-376. DOI 10.1016/j.cancergen.2012.04.010.
- Wang Y., Che S., Cai G., He Y., Chen J., Xu W. Expression and prognostic significance of CTBP2 in human gliomas. *Oncol. Lett.* 2016;12(4):2429-2434. DOI 10.3892/ol.2016.4998.
- Wu S., Rice J.C. A new regulator of the cell cycle: the PR-Set7 histone methyltransferase. *Cell Cycle.* 2011;10(1):68-72. DOI 10.4161/cc.10.1.14363.
- Xu J., Yin Z., Gao W., Liu L., Yin Y., Liu P., Shu Y. Genetic variation in a microRNA-502 binding site in *SET8* gene confers clinical outcome of non-small cell lung cancer in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8(10):e77024. DOI 10.1371/journal.pone.0077024.
- Yang F., Sun L., Li Q., Han X., Lei L., Zhang H., Shang Y. SET8 promotes epithelial-mesenchymal transition and confers TWIST dual transcriptional activities. *EMBO J.* 2012;31(1):110-123. DOI 10.1038/emboj.2011.364.
- Yu C., Yu J., Yao X., Wu W.K., Lu Y., Tang S., Li X., Bao L., Li X., Hou Y., Wu R., Jian M., Chen R., Zhang F., Xu L., Fan F., He J., Liang Q., Wang H., Hu X., He M., Zhang X., Zheng H., Li Q., Wu H., Chen Y., Yang X., Zhu S., Xu X., Yang H., Wang J., Zhang X., Sung J.J., Li Y., Wang J. Discovery of biclonal origin and a novel oncogene *SLC12A5* in colon cancer by single-cell sequencing. *Cell Res.* 2014;24(6):701-712. DOI 10.1038/cr.2014.43.
- Yu N., Huangyang P., Yang X., Han X., Yan R., Jia H., Shang Y., Sun L. microRNA-7 suppresses the invasive potential of breast cancer cells and sensitizes cells to DNA damages by targeting histone methyltransferase SET8. *J. Biol. Chem.* 2013;288(27):19633-19642. DOI 10.1074/jbc.M113.475657.
- Yu Z., Li Z., Jolicoeur N., Zhang L., Fortin Y., Wang E., Wu M., Shen S.H. Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(13):4535-4541. DOI 10.1093/nar/gkm480.
- Zhang C., Gao C., Xu Y., Zhang Z. *CtBP2* could promote prostate cancer cell proliferation through c-Myc signaling. *Gene.* 2014;546(1):73-79. DOI 10.1016/j.gene.2014.05.032.
- Zhang J., Zhu J., Yang L., Guan C., Ni R., Wang Y., Ji L., Tian Y. Interaction with CCNH/CDK7 facilitates CtBP2 promoting esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) metastasis via upregulating epithelial-mesenchymal transition (EMT) progression. *Tumour Biol.* 2015;36(9):6701-6714. DOI 10.1007/s13277-015-3354-x.
- Zhang Y., Cai Q., Shu X.O., Gao Y.T., Li C., Zheng W., Long J. Whole-exome sequencing identifies novel somatic mutations in Chinese breast cancer patients. *J. Mol. Genet. Med.* 2015;9(4):183. DOI 10.4172/1747-0862.1000183.
- Zhikrivetskaya S.O., Snezhkina A.V., Zaretsky A.R., Alekseev B.Y., Pokrovsky A.V., Golovyuk A.L., Melnikova N.V., Stepanov O.A., Kalinin D.V., Moskalev A.A., Krasnov G.S., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V. Molecular markers of paragangliomas/pheochromocytomas. *Oncotarget.* 2017;8(15):25756-25782. DOI 10.18632/oncotarget.15201.

ORCID ID

E.N. Lukyanova orcid.org/0000-0003-3566-5873
 A.V. Snezhkina orcid.org/0000-0002-4421-4364
 D.V. Kalinin orcid.org/0000-0001-6237-9481
 A.V. Pokrovsky orcid.org/0000-0003-0366-3750
 A.L. Golovyuk orcid.org/0000-0001-6830-7832
 O.A. Stepanov orcid.org/0000-0001-6129-6499
 E.A. Pudova orcid.org/0000-0002-5492-1361
 G.S. Razmakhaev orcid.org/0000-0002-3979-8940
 M.V. Orlova orcid.org/0000-0002-8213-4461
 A.P. Polyakov orcid.org/0000-0003-2095-5931
 M.V. Kiseleva orcid.org/0000-0001-8464-1726
 A.D. Kaprin orcid.org/0000-0001-8784-8415
 A.V. Kudryavtseva orcid.org/0000-0002-3722-8207