

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.24-006

DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-2-182-187

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 2

А.А. Романько<sup>1,2</sup>, Е.В. Преображенская<sup>1,2</sup>, Н.В. Митюшкина<sup>1</sup>, В.И. Тюрин<sup>1</sup>,  
Р.С. Мулкиджан<sup>1</sup>, Е.А. Кривошеева<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

### Полимеразная цепная реакция (ПЦР), как эффективный скрининговый метод выявления транслокаций с участием генов *NTRK* при немелкоклеточном раке легкого

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Детекция транслокаций с участием генов семейства *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является серьезной технической задачей. Это обусловлено наличием большого количества генов-партнеров, точек разрыва в них и присутствием альтернативного процесса посттранскрипционной модификации молекул РНК — сплайсинга в самих генах *NTRK*.

Целью работы стала разработка эффективного метода диагностики транслокаций *NTRK*, а также анализ частоты и спектра этих перестроек при НМРЛ.

**Материалы и методы.** Разработан комбинированный метод поиска транслокаций *NTRK*, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией. Метод состоит из 2 этапов: первичной ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии генов *NTRK* и серии вариант-специфических ПЦР для выявления частых вариантов перестроек.

**Результаты.** В выборке из 5102 пациентов с НМРЛ было обнаружено 9 случаев несбалансированной экспрессии по одному из генов *NTRK*. При помощи вариант-специфических ПЦР присутствие перестроек было подтверждено в 2 из этих 9 НМРЛ. Остальные образцы, демонстрирующие феномен несбалансированной экспрессии, были проанализированы методом высокопроизводительного секвенирования РНК нового поколения (NGS), в результате чего были обнаружены ещё 4 транслокации *NTRK*. Таким образом, всего было выявлено 6 перестроек с участием генов семейства *NTRK* (6/5102, 0.12%): SQSTM1ex5/NTRK1ex9, TPM3ex8/NTRK1ex10, CD74ex6/NTRK1ex10, FAM118Bex8/NTRK1ex9, SQSTM1ex4/NTRK2ex14, ETV6ex5/NTRK3ex15. Транслокация FAM118B/NTRK1 ранее не была описана в литературе.

**Заключение.** Комбинация 2 различных ПЦР-тестов представляется адекватным подходом для диагностики перестроек с участием генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Систематический скрининг несбалансированной экспрессии генов *NTRK* позволяет выявлять новые варианты клинически значимых транслокаций при НМРЛ.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, транслокация, *NTRK*, ПЦР диагностика

#### Введение

Нейротропин рецепторные киназы — это семейство трансмембранных тирозинкиназ, которые играют важную роль в развитии нервной ткани и функционировании нейронов. Семейство *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) включает 3 гена: *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, которые кодируют трансмембранные рецепторы TRKA, TRKB и TRKC соответственно [1]. TRK рецепторы состоят из внешнего — лиганд связывающего домена, трансмембранного участка и внутриклеточного — киназного домена [2]. В норме активация *NTRK* рецепторов происходит за счет связывания лиганда, что ведет к аутофосфорилированию внутриклеточных остатков тирозина в киназном домене, гомодимеризации рецептора и активации нисходящих сигнальных каскадов, к которым относятся MAPK, PI3K, PLC-gamma пути [3].

В недавних исследованиях была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность селективных Trk ингибиторов в отношении опухолей, содержащих перестройки с участием генов *NTRK*. В результате исследований LOXO-101 (ClinicalTrials.gov no. NCT02122913), SCOUT (ClinicalTrials.gov no. NCT02637687) и NAVIGATE (ClinicalTrials.gov no. NCT02576431) управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование препарата ларотректиниб для терапии больных с солидными злокачественными новообразованиями, несущими перестройки с участием генов *NTRK*, вне зависимости от гистологического типа новообразования, пола и возраста пациента [4–6].

Перестройки с участием генов *NTRK* обнаруживаются с высокой частотой в ряде редких типов опухолей (инфантильная фибросаркома, врожденная нефрома почки, секреторная карцинома молочной железы, мамилярноподобная секреторная карцинома слюнной железы). При этом, небольшая доля опухолей частых гистологических типов также имеет *NTRK* транслокации (немелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, широкая группа мягкотканых сарком, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, опухоль головного мозга, рак слюнной железы) [7–9].

Использование полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР — reverse transcription polymerase chain reaction — RT-PCR) для выявления перестроек с участием генов *NTRK* является мало распространенным подходом. Существуют коммерческие ПЦР наборы, основанные на проведении серии вариант-специфичных ПЦР (AmoyDx, *NTRK* Gene Fusions Detection Kit, China). Они позволяют выявлять частые варианты *NTRK* транслокаций. При таком подходе прямой праймер отжигается на экзонную последовательность гена-партнера, а обратный праймер — на экзонную последовательность гена *NTRK*. Однако такой подход не пользуется популярностью ввиду разнообразия генов-партнеров, вовлеченных в образование химерных транскриптов, и невозможности выявления ранее неизвестных вариантов перестроек. Метод вариант-специфической ОТ-ПЦР может быть эффективным способом выявления частых вариантов перестроек в опухолях. Данный подход хорошо зарекомендовал себя для выявления транскриптов *ETV6-NTRK3* в образцах инфантильной фибросаркомы, секреторной карциномы молочной железы, врожденной мезобластной нефромы [10].

Существует альтернативный подход, позволяющий определять присутствие транслокаций в генах тирозинкиназ. Он основан на определении соотношения экспрессии 5' и 3' концевых фрагментов транскриптов тирозинкиназы. Подразумевается, что в образцах с перестройкой повышается уровень экспрессии 3' фрагмента транскрипта, соответственно появляется дисбаланс в экспрессии концевых фрагментов гена. Данный подход успешно применяется для выявления как известных, так и новых перестроек в генах *ALK*, *RET*, *ROS1* [11, 12]. Существуют единичные работы, указывающие на возмож-

ность использования данного метода для обнаружения *NTRK* транслокаций. Так, Brzezianska E. и соавт. успешно применили данный подход для определения частоты перестроек с участием гена *NTRK1* в папиллярной карциноме щитовидной железы в польской популяции [13].

В данной работе мы представляем результаты применения комбинированного подхода, основанного на ОТ-ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии 5' и 3' концевых фрагментов транскриптов генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, с последующим тестированием частых вариантов перестроек с участием указанных генов для скрининга пациентов с немелкоклеточным раком легкого, которым показана терапия *NTRK* ингибиторами.

## Материалы и методы

В работу были включены 5578 случаев НМРЛ, направленных на молекулярно-генетическое исследование маркеров эффективности таргетной терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2019–2021 гг. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 62 года (диапазон: 16–119 лет). В выборке преобладали пациенты мужского пола (65,2%).

### ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии

РНК для исследования была выделена из архивного гистологического материала после прецизионной микродиссекции опухолевых клеток. Экстракция РНК осуществлялась классическим фенол-хлороформным методом [14]. Синтез кДНК выполнялся с использованием коммерческого набора SuperScript Reverse Transcriptase (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Контроль качества полученной кДНК осуществлялся посредством амплификации участка гена *SDHA*. Образцы, в которых пороговое значение (cycle threshold, Ct) для специфической кривой амплификации указанного участка составляло >35, считались непригодными для дальнейших исследований. После выделения РНК и оценки качества полученной кДНК из исследования было исключено 476 образцов по причине низкой сохранности РНК в материале.

Тест на несбалансированную экспрессию выполнялся по модифицированной методике, изначально предложенной Wang R. и соавт. [15]. Для *NTRK1* были подобраны праймеры на стыки экзонов 3–4 (5'-фрагмент) и 14–15 (3'-фрагмент). Несбалансированная экспрессия *NTRK2* определялась по разнице экспрессии стыков экзонов 11–12 (5'-фрагмент) и 15–16 (3'-фрагмент). Схематичное изображение дизайна ПЦР с анализом кривых несбалансированной экспрессии представлено на рис. 1. Для *NTRK3* изначальный дизайн предполагал тестирование разницы в уровне экспрессии между экзонами 7–8 (5'-фрагмент) и 15–16 (3'-фрагмент), однако, наличие альтернативных транскриптов этого гена отражается на достоверности результатов подобного дизайна, что подтвердилось при проверке данной методики на контрольных образцах, содержащих *ETV6ex5/NTRK3ex15* перестройку. Альтернативой анализа несбалансированной экспрессии 5'/3'-участков гена, стал анализ несбалансированной экспрессии «точек разрыва». При таком дизайне в качестве 5'-фрагмента используется слияние экзонов гена тирозинкиназы в месте предполагаемой перестройки. Для выявления *NTRK3* транслокаций в качестве 5'-фрагмента использовать два стыка экзонов (13–14 и 14–15), на которые приходится подавляющее большинство перестроек

с участием гена *NTRK3*, в качестве 3'-фрагмента был выбран стык экзонов 16–17. При этом в образцах, имеющих перестройку с экзоном 14 или 15, при таком дизайне эксперимента, отмечался феномен «выпадения» экспрессии на соответствующем стыке экзонов (рис. 2). В качестве гена рефери использовался ген *SDHA* (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A). Уровень несбалансированной экспрессии между 5' и 3' фрагментами рассчитывался по формуле  $\Delta Ct$  ( $Ct5' - Ct3'$ ). Несбалансированным считался такой уровень экспрессии, при котором значение  $\Delta Ct$  было больше или равно 3. Образцы, имеющие несбалансированную экспрессию по одному из генов *NTRK*, тестировались на частые варианты перестроек (*NTRK1*: *TPM3ex7-10/NTRK1ex9,10,12*; *BCANex12/NTRK1ex10*; *LMNAex3,4,8,10,11/NTRK1ex10-12*; *IRF2BP2ex1/NTRK1ex8,10*; *NTRK2*: *BCRex1/NTRK2ex17* *SQSTM1ex5-6/NTRK2ex16*; *NTRK3*: *ETV6ex4-6/NTRK3ex13-15*; *EML4ex2/NTRK3ex13,14*). Все реакции ПЦР проводились с использованием TaqMan зондов.

Образцы, демонстрирующие на первом этапе несбалансированную экспрессию и не имеющие частых вариантов перестроек, подвергались высокопроизводительному РНК-секвенированию. NGS проводилось на платформе Illumina NextSeq 500 в режиме прочтения парных ридов по 150

нуклеотидов в прямую и обратную сторону с использованием набора реагентов NextSeq 500/550 Mid Output Kit v2. В качестве метода обогащения целевых регионов использовался коммерческий набор Illumina RNA fusion.

### Результаты

Все образцы рака легкого перед началом исследования перестроек с участием генов семейства *NTRK* были протестированы на наличие других характерных для НМРЛ мутаций. Из общей выборки была выделена группа образцов — НМРЛ-MUT, имеющих мутации в гене *EGFR* (n=498), транслокации *ALK* (n=256), *ROS1* (n=85), *RET* (n=53) и делецию 14 экзона гена *MET* (n=77). Всего в группу НМРЛ-MUT вошло 969 образцов. Остальные 4133 образца вошли в группу НМРЛ-WT. Обе выборки были протестированы на наличие несбалансированной экспрессии в *NTRK1,2,3*.

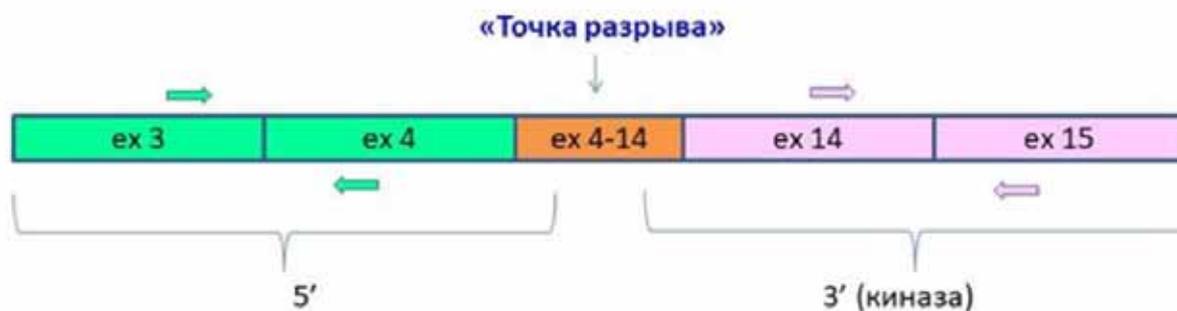


Рис. 1. Схема дизайна классической ОТ-ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии (на примере *NTRK1*)

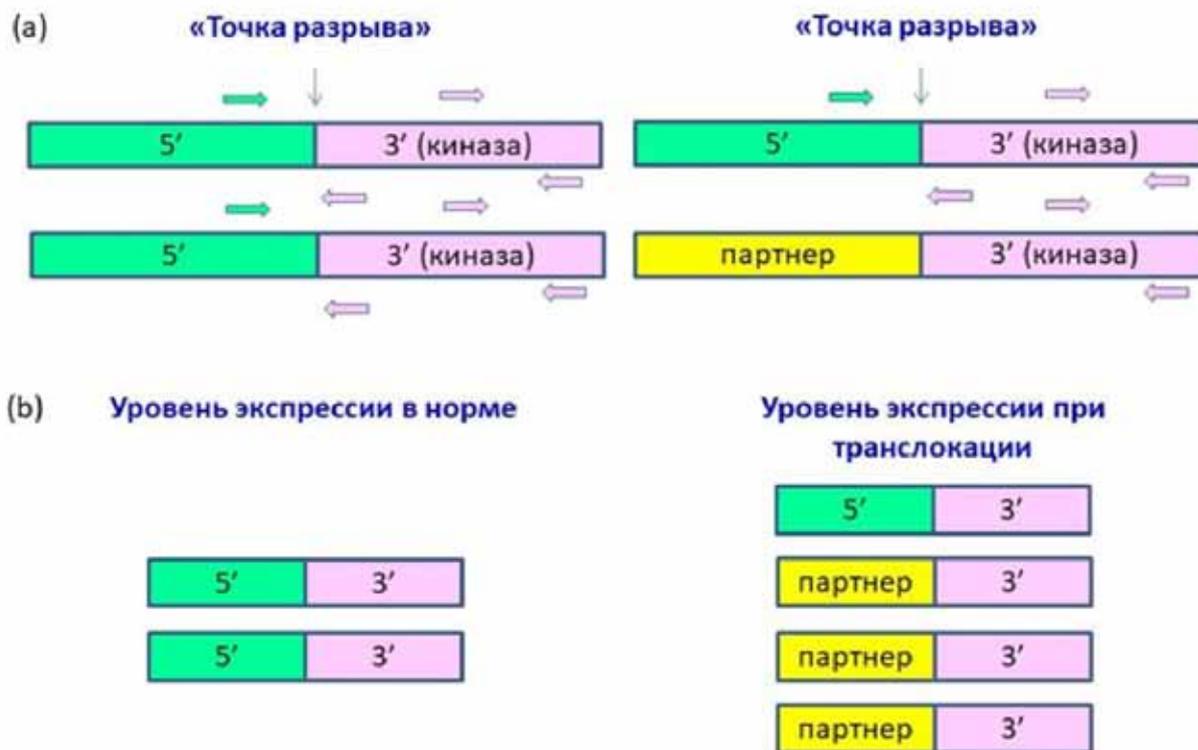


Рис. 2. ОТ-ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии в точке разрыва. а — схема дизайна ПЦР; б — соотношение уровня экспрессии фрагментов в норме и при транслокации

**Клинико-морфологические характеристики образцов НМРЛ, имеющих *NTRK* транслокации**

ID	Возраст	Пол	Диагноз	Результат тестирования
10580	64	М	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK1</i> (FAM118Bex8/ <i>NTRK1</i> ex9)
11476	58	М	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK3</i> (ETV6ex5/ <i>NTRK3</i> ex15)
12285	64	Ж	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK1</i> (SQSTM1ex5/ <i>NTRK1</i> ex9)
13098	79	М	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK2</i> (SQSTM1ex4/ <i>NTRK2</i> ex14)
14281	60	Ж	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK1</i> (TPM3ex8/ <i>NTRK1</i> ex10)
15197	47	Ж	РЛ, плеоморфная карцинома	<i>NTRK1</i> (CD74ex6/ <i>NTRK1</i> ex10)

В выборке образцов НМРЛ-WT нами было обнаружено 4 случая несбалансированной экспрессии в гене *NTRK1*, 2 случая несбалансированной экспрессии в гене *NTRK2* и 3 случая несбалансированной экспрессии в гене *NTRK3* на месте стыка экзонов 14–15. При оценке вариант-специфических ПЦР нами было выявлено 2 образца, имеющих частый вариант слияния с одним из генов *NTRK* (*TPM3ex8/NTRK1ex10* и *ETV6ex5/NTRK3ex15*). Для всех образцов с несбалансированной экспрессией, не имеющих частых перестроек, был выполнен NGS анализ. Было обнаружено 3 случая перестроек с участием *NTRK1* и 1 случай *NTRK2* транслокации. В 3 образцах, имевших несбалансированную экспрессию (1 — *NTRK2* и 2 — *NTRK3*), перестройку методом NGS подтвердить не удалось.

Среди образцов НМРЛ-MUT нами не было обнаружено ни одного случая несбалансированной экспрессии с участием генов *NTRK*.

Таким образом, мы выявили 6 случаев *NTRK* перестроек среди больных немелкоклеточным раком легкого, что составило 0,12% от числа всех проанализированных образцов рака легкого. Ни один из позитивных случаев не сочетался с другими значимыми для таргетной терапии мутациями. Медианы возраста для пациентов с транслокацией и без не отличались, и составили 62 года. Среди *NTRK* позитивных случаев 3 образца были получены от пациентов мужского пола и 3 — от пациентов женского пола. 5 из 6 позитивных случаев имели гистологический подтип опухоли — аденокарцинома, один случай — плеоморфная карцинома. Клинические характеристики *NTRK* позитивных образцов приведены в таблице.

### Обсуждение

В настоящем исследовании мы разработали эффективный скрининговый метод, позволяющий выявлять транслокации с участием генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Разработанный метод был валидирован на большой выборке образцов НМРЛ от российских пациентов. Полученные результаты соответствуют литературным данным последних исследований [7, 9], при этом,

за счет размера выборки позволяют более точно охарактеризовать частоту и спектр *NTRK* транслокаций у больных раком легкого.

Благодаря появлению таргетной терапии выявление транслокаций *NTRK* стало предметом внимания исследователей по всему миру. Золотым стандартом обнаружения перестроек *NTRK* является метод NGS. При этом, предпочтительным является высокопроизводительное РНК секвенирование. Это связано с тем, что в момент созревания мРНК из нее удаляются интроны, протяженность которых накладывает технические ограничения для выполнения NGS, основанного на секвенировании ДНК. Одним из неоспоримых преимуществ высокопроизводительного секвенирования является возможность выявления сразу большого количества клинически значимых геномных событий. К недостаткам NGS стоит отнести высокую стоимость исследования, трудоемкость и длительность пробоподготовки, а также высокие требования к качеству материала [10, 16].

Другим методом, входящим в алгоритмы диагностики *NTRK* транслокаций, является иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Основным преимуществом ИГХ является хорошо налаженная инфраструктура патоморфологических лабораторий. Иммуногистохимическое исследование возможно выполнить в любой такой лаборатории при наличии специфических антител. Характеристики чувствительности и специфичности для разных клональных антител до конца не изучены. Чувствительность пан-ТРК антител достигает 97%, однако, в отдельных случаях может снижаться, особенно в отношении перестроек с участием гена *NTRK3*, и составлять 75% [7, 9, 10].

### Заключение

Разработанный нами метод, основанный на ОТ-ПЦР, сопоставим с секвенированием нового поколения по частоте обнаруживаемых при НМРЛ перестроек *NTRK*. Преимуществами предлагаемого подхода являются низкая требовательность к качеству исходного материала, высокая скорость проведения исследования,

а также возможность использовать для анализа образцов нуклеиновых кислот, уже протестированных на наличие мутаций *EGFR* и транслокаций *ALK*.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование:*

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90097.

14. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // *Anal Biochem.* 1987;162:156–159. doi:10.1006/abio.1987.9999
15. Wang R, Pan Y, Li C et al. The Use of Quantitative Real-Time Reverse Transcriptase PCR for 5' and 3' Portions of *ALK* Transcripts to Detect *ALK* Rearrangements in Lung Cancers // *Clin Cancer Res.* 2012;18:4725–4732. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0677
16. Zito Marino F, Pagliuca F, Ronchi A et al. *NTRK* Fusions, from the Diagnostic Algorithm to Innovative Treatment in the Era of Precision Medicine // *Int J Mol Sci.* 2020;21:E3718. doi:10.3390/ijms21103718

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways // *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:251–337.
2. Huang EJ, Reichardt LF. Trk Receptors: Roles in Neuronal Signal Transduction // *Annu Rev Biochem.* 2003;72:609–642. doi:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629
3. Deinhardt K, Chao MV. Trk Receptors. In: Lewin GR, Carter BD, editors. *Neurotrophic Factors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer. 2014:103–119. doi:10.1007/978-3-642-45106-5\_5
4. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A et al. An oncogenic *NTRK* fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101 // *Cancer Discov.* 2015;5:1049–1057.
5. Scott LJ. Larotrectinib: First Global Approval // *Drugs.* 2019;79:201–206. doi:10.1007/s40265-018-1044-x
6. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials // *Lancet Oncol.* 2020;21:271–282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
7. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. *NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls // *Mod Pathol.* 2020;33:38–46. doi:10.1038/s41379-019-0324-7
8. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types // *ESMO Open.* 2016;1:e000023.
9. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions // *Mod Pathol.* 2019;32:147–153. doi:10.1038/s41379-018-0118-3
10. Solomon JP, Hechtman JF. Detection of *NTRK* Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms // *Cancer Res.* 2019;79:3163–3168. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-0372
11. Iyevleva AG, Raskin GA, Tiurin VI et al. Novel *ALK* fusion partners in lung cancer // *Cancer Lett.* 2015;362:116–121. doi:10.1016/j.canlet.2015.03.028
12. Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Suleymanova AM et al. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors // *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 22];67. doi:10.1002/pbc.28220
13. Brzezińska E, Karbownik M, Migdalska-Sęk M et al. Molecular analysis of the *RET* and *NTRK1* gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population // *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2006;599:26–35. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.12.013

A.A. Romanko<sup>1,2</sup>, E.V. Preobrazhenskaya<sup>1,2</sup>,  
N.V. Mitiushkina<sup>1</sup>, V.I. Tiurin<sup>1</sup>, R.S. Mulkidzhan<sup>1</sup>,  
E.A. Krivosheeva<sup>1</sup>, E.N. Imyaninov<sup>1,2</sup>

**Polymerase chain reaction (PCR)  
as an effective screening method for detecting  
translocations involving *NTRK* genes  
in non-small cell lung cancer**

<sup>1</sup> NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Background.** The detection of translocations involving genes of the *NTRK* family in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) is a serious technical challenge. This is due to the presence of a large number of partner genes, breakpoints in them, and the presence of alternative splicing in the *NTRK* genes themselves.

The aim of this work was to develop an effective method for diagnosing *NTRK* translocations, as well as to analyze the frequency and spectrum of these rearrangements in NSCLC.

**Materials and methods.** We have developed a combined *NTRK* translocation search method based on a reverse transcription PCR reaction. The method consists of 2 stages: primary PCR with analysis of unbalanced expression of *NTRK* genes and a series of variant-specific PCRs to identify frequent variants of rearrangements.

**Results.** In a sample of 5102 patients with NSCLC, 9 cases of unbalanced expression of one of the *NTRK* genes were found. Using variant-specific PCR, the presence of rearrangements was confirmed in 2 of these 9 NSCLC. The rest of the samples demonstrating the phenomenon of unbalanced expression were analyzed by high-throughput next generation RNA sequencing (NGS), as a result of which 4 more *NTRK* translocations were found. Thus, a total of 6 rearrangements were identified with the participation of genes of the *NTRK* family (6/5102, 0.12%): SQSTM1ex5/*NTRK1*ex9, TPM3ex8/*NTRK1*ex10, CD74ex6/*NTRK1*ex10, FAM118Bex8/*NTRK1*ex9, SQSTM1ex4/*NTRK2*ex14, ETV6ex5/*NTRK3*ex15. The FAM118B/*NTRK1* translocation has not been previously described in the literature.

**Conclusion.** The combination of 2 different PCR tests seems to be an adequate approach for diagnosing rearrangements involving the *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* genes. Systematic screening for unbalanced expression of *NTRK* genes makes it possible to identify new variants of clinically significant translocations in NSCLC.

**Key words:** non-small cell lung cancer, translocation, *NTRK*; PCR diagnostics

**Сведения об авторах**

*Романько Александр Андреевич*, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; аспирант, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, romanko.aleksandr.a@gmail.com

*Преображенская Елена Васильевна*, научный сотрудник, отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; старший научный сотрудник НИЦ кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург.174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, chekmarevaev@mail.ru

*Митюшкина Наталья Владимировна*, канд. биол. наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nmmail@inbox.ru

*Тюрин Владислав Ильич*, канд. мед. наук, врач-лабораторный генетик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tyurinvladislav@gmail.com

*Мулкиджан Римма Сергеевна*, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, mulkidzhan3@gmail.com

*Кривошеева Елена Александровна*, лаборант, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, elena.krivosheeva1@gmail.com

*Имянитов Евгений Наумович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

*Romanko Alexandr*, research assistant, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia; post-graduate student, Department of General and Molecular Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, romanko.aleksandr.a@gmail.com

*Preobrazhenskaya Elena*, researcher, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia; senior researcher, Department of General and Molecular Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, chekmarevaev@mail.ru

*Mitiushkina Natalia*, Ph.D, researcher, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, nmmail@inbox.ru

*Tyurin Vladislav*, Ph.D, laboratory geneticist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, tyurinvladislav@gmail.com

*Mulkidzhan Rimma*, research assistant, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, mulkidzhan3@gmail.com

*Krivosheeva Elena*, laboratory assistant, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, elena.krivosheeva1@gmail.com

*Imyanitov Evgeny*, Ph.D, Professor, corresponding member of RAS, Head of Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia; Head of Department of General and Molecular Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, evgeny@imyanitov.spb.ru