

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ И ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Б. Макиева, А.А. Алдашев, Б.Б. Султангазиева, Э.К. Макимбетов

Изучены частота и спектр мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Получены данные о частоте и спектре мутаций в гене BRCA1, необходимые для выявления наследственной предрасположенности к раку молочной железы с целью его профилактики. Представлен материал, указывающий на возможность и целесообразность проведения скрининговых исследований больных РМЖ в Кыргызстане.

Ключевые слова: наследственность; рак молочной железы; мутации в генах BRCA1/BRCA2; полиморфизм генов.

На базе Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики впервые проведена тест-система, позволяющая выявить мутации в генах BRCA1 и BRCA2, ассоциированных с наследственной формой рака молочной железы у женщин кыргызской популяции. При наличии одной из этих мутаций в гетерозиготном состоянии в геноме человека, риск развития рака молочной железы у женщин на протяжении жизни повышается до 60–80 %, рака яичников – до 40–60 % [1–7]. В анализ на биочипы включены 8 мутаций, выявленных ранее на территории России [1, 2, 8]. Наследственная форма рака молочной железы составляет 5–10 % всех случаев этих заболеваний [2, 5, 7, 9, 10, 12, 13]. Молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 может проводиться всем женщинам, заболевшим раком молочной железы, поскольку это имеет значение для выбора стратегии лечения (объема хирургического вмешательства, определения прогноза) [12–15]. Также это исследование показано тогда, когда имеются случаи заболевания РМЖ в семье, так как позволяет проводить доклиническую диагностику. При выявлении этих мутаций у клинически здоровых женщин возмож-

но назначение профилактических мер (регулярное обследование, профилактическая мастэктомия и овариоэктомия, прием тамоксифена) [13–17]. Определение генетического полиморфизма в генах возможно с помощью системы биотрансформации. Анализ с использованием этого биочипа позволяет оценить эффективность работы метаболизирующей ферментативной системы организма. Гены могут находиться в различных аллельных состояниях (вариантах), которым соответствуют белки с разной функциональной активностью. Каждый человек уникален по набору аллельных вариантов генов и, соответственно, набору функционально активных белков. Эти различия лежат в основе индивидуальных реакций организма на воздействие внешней среды и играют существенную роль в формировании различных патологических состояний. Именно наличие у человека неблагоприятных аллельных вариантов генов лежит в основе наследственной предрасположенности человека ко многим заболеваниям, а также к некоторым онкологическим заболеваниям. Тест-система позволяет определить фармакокинетический статус человека, т. е. его способность метаболизировать некоторые лекарственные средства. Такой анализ позволит разработать и внедрить комплекс профилактических мер, направленных на снижение уровня он-

кологических заболеваний в различных группах населения, создаст генетическую основу для формирования групп риска развития этих заболеваний. Такой анализ важен также для того, чтобы скорректировать фармакотерапию заболеваний в зависимости от индивидуальных особенностей метаболизующей системы организма. Потенциально анализ может быть проведен всем желающим без каких-либо ограничений.

Материалы и методы. Материалом нашего исследования явились образцы ДНК больных раком молочной железы, находившихся на стационарном лечении в отделении гинекологии и маммологического центра НЦО МЗ КР. Данные о каждой пациентке, собранные из всех возможных источников, заносились в специально разработанную нами формализованную карту (ФК), на основании которой создана компьютерная база данных. ФК заполнялась индивидуально на каждого пациента для последующего занесения в генетический регистр. Возраст пациенток колебался от 28 лет до 45.

Результаты и обсуждение. Нами при помощи биочипов были исследованы образцы ДНК 20 больных женщин РМЖ репродуктивного возраста кыргызской популяции. У каждой больной имеется отягощенный семейный анамнез. В данной группе больших мутаций не выявлено. Как было отмечено выше, наследственная форма рака молочной железы составляет 5–10 % всех случаев этих заболеваний, поэтому для того чтобы обнаружить какую-либо характерную мутацию необходимо продолжить набор пациенток РМЖ. Положительные результаты этих исследований дадут возможность повысить эффективность ранней диагностики, индивидуализации специфического лечения и, возможно, повышение выживаемости больных.

Литература

1. Громыко О.Е. Диагностика полиморфизма гена TPMT и наследственных мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2: автореф. ... дис. канд. биол. наук / О.Е. Громыко. М., 2008.
2. Копнин Б.П. Нестабильность генома и онкогенез / Б.П. Копнин // Молекулярная биология. 2007. Т. 41. № 2. С. 369–380.
3. Логинова А.Н. Молекулярно-генетический анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: автореф. ... канд. биол. наук / А.Н. Логинова. М., 2004.
4. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases // Br. J. Cancer. 2000. V. 83. P. 1301–1308.
5. Antoniou A.C., Pharoah P.D.P., McMullan G., et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes // Br. J. Cancer. 2002. V. 86. P. 76–83.
6. Cass I., Baldwin R.L., Varkey T. et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // Cancer. 2003. V. 97. P. 2127–2179.
7. Chappuis P.O., Nethercot V. & Foulkes W.D. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer // Semin. Surg. Oncol. 2000. V. 18. P. 287–295.
8. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2 (прил. 1). С. 52–91.
9. Смирнова Т.Ю. Наследственные факторы в заболеваниях репродуктивной системы женщин: рак молочной железы и яичников / Т.Ю. Смирнова, Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы: маммология, онкогинекология // 2007. № 4. С. 90–96.
10. Deng C.X. & Wang R.H. Roles of BRCA1 in DNA damage repair: a link between development and cancer // Hum. Mol. Genet. 2003. V. 12. P. 113–123.
11. Easton D., Bishop D., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families // Am. J. Hum. Genet. 1993. V. 52. P. 678.
12. Ginoihas S.M., Gad S., Corbex M. et al. BRCA1 wild-type allele modifies risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2003. V. 12. P. 90–95.
13. Honrado E., Benitez J. & Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications // Modern Pathology. 2005. V. 18. P. 1305–1320.
14. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 1480–1490.
15. Kirova Y.M., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A. et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy // Eur. J. Cancer. 2005. V. 41. P. 304–311.
16. Lalloo F., Varley J., Moran A. et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives // Eur. J. Cancer. 2006. V. 42. P. 1143–1150.
17. Lynch B.J. et al. Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer // Hum. Pathol. 1998. V. 29. P. 1140–1144.