

УДК 612.6.05:[618.11+618.19]-006.6(=512.154)

СНЕК2, BRCA1 И BRCA2 В ФОРМИРОВАНИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*К.Б. Макиева, Ж.Т. Исакова, М.А. Юсуфова,
И.Э. Балакшиева, А.Н. Токтаналиева, Г.М. Арапбаева, Н.А. Алайчиев*

Рак молочной железы и рак яичника вносят значительный вклад в онкологическую заболеваемость и смертность. Рак молочной железы – самая частая злокачественная патология у женщин: его индивидуальный риск на протяжении жизни составляет примерно 5–20 %. В ряде случаев рак молочной железы достаточно легко обнаруживается на ранних стадиях и полностью излечивается. К сожалению, даже повсеместное внедрение скрининга лишь незначительно сократило смертность от рака молочной железы: это связано с недостаточной чувствительностью диагностических подходов, а также с высоким метастатическим потенциалом некоторых форм рака молочной железы. Рак яичников встречается значительно реже рака молочной железы – не более чем у 1,5 % жительниц планеты, однако практически всегда это заболевание обнаруживают на поздних неизлечимых стадиях. Опухоли яичника длительное время развиваются бессимптомно, а методы их обнаружения – ультразвуковое исследование и анализ уровня маркера СА-125 – отличаются невысоким уровнем надежности. Рак молочной железы и рак яичников представляют собой заболевания одной и той же системы организма – репродуктивной, поэтому они характеризуются определенным сходством гормональных, метаболических и поведенческих факторов риска. Интересно, что эти два заболевания являются главными компонентами самого частого наследственного синдрома у человека – так называемого синдрома наследственного рака молочной железы / рака яичников (breast-ovarian hereditary cancer syndrome). Ген СНЕК2 кодирует серин-треониновую киназу, участвующую в контроле клеточного цикла, репарации ДНК и активирующую АТМ при образовании двунитевых разрывов ДНК. В процессе репарации киназа СНЕК2 также фосфорилирует BRCA1, передавая сигналы в ответ на повреждение ДНК. Активированная киназа СНЕК2 может фосфорилировать ряд клеточных регуляторных белков, таких как Cdc25A, Cdc25C и TP53. Это приводит к активации чекпойнтов (сверочных точек) и к задержке продвижения по клеточному циклу. Был описан ряд терминальных мутаций в гене СНЕК2, изменяющий белковый продукт и влияющий на киназную активность белка. Наиболее распространенной мутацией в гене СНЕК2 является мутация в 10 экзоне-1100delC. Встречаемость 1100delC значительно варьирует в разных популяциях.

Ключевые слова: рак яичника; рак молочной железы; СНЕК2; синдром наследственного рака яичника и рака молочной железы; эпидемиология мутаций СНЕК2; BRCA1 и BRCA2.

КЫРГЫЗ АЯЛДАРЫНЫН ЭМЧЕК БЕЗИНИН

ЖАНА ЭНЕЛИК БЕЗИНИН РАГЫНЫН ӨРЧҮП КЕТИШИНЕ ТУКУМ КУУЧУЛУКТУН СНЕК2, BRCA1 ЖАНА BRCA2 ГЕНДЕРИНИН ТААСИРИ

*К.Б.Макиева, Ж.Т. Исакова, М.А. Юсуфова,
И.Э. Балакшиева, А.Н. Токтаналиева, Г.М. Арапбаева, Н.А. Алайчиев*

Эмчек безинин жана энелик бездин рагы онкологиялык оорулардын жана өлүмгө учуроолордун ичинен салмактуу орунду ээлейт. Эмчек безинин рагы – аялдар арасында эң көп учураган залалдуу шишик, мындай ракка учуроо тобокелдиги болжол менен 5–20%ды түзөт. Айрым учурларда эмчек безинин рагы баштапкы стадиясында оңой эле байкалат жана толугу менен айыгат. Тилекке каршы, бардык жерде текшерүү жүргүзүү киргизилгендигине карабастан, эмчек безинин рагынан өлүмгө учуроолордун саны кыскарган жок: бул дартты аныктоо жолдорунун жетишерлик эмес сезгичтиги менен байланышкан, ошондой эле эмчек рагынын айрым түрлөрү жогорку метастазга ээ. Энелик безинин рагы эмчек безинин рагына караганда сейрек кездешет – планетанын жашоочуларынын 1,5%ынан көп эмес, бирок дээрлик көпчүлүк учурда бул ооруну өтө кеч айыкпай турган стадиясында байкашат. Энелик бездин рагы узак убакыт бою эч бир белгиси жок өрчүп жүрүп отурат, ал эми аны аныктоо методу – ультра үн аппараты менен изилдөө жана СА-125 маркеринин деңгээлин текшерүү – жогорку ишенимдүүлүктөгү ыкмалар болуп эсептелет. Эмчек безинин жана энелик безинин рагы организмдин бир системасы – репродуктивдүү системасынын оорулары болуп эсептелет, ошондуктан алар бири-бирине окшош гормо-

налдык, метаболикалык жана жүрүм-турум тобокелдик факторлору менен мүнөздөлөт. Эң кызыгы, бул эки оору – эмчек безинин рагы/энелик безинин рагы (breast-ovarian hereditary cancer syndrome) тукум куучулук синдрому деп аталган адамдагы эң көп кездешкен тукум куучулук синдромунун башкы компоненттери болуп эсептелет. CHEK2 гени клеткадагы циклид көзөмөлдөөгө, ДНКны калыбына келтирүүгө катышкан жана ДНКнын эки жипке ажыроосунда АТМди активдештирген серин-треониндик киназды коддойт. CHEK2 киназды калыбына келтирүү процессинде жабыркаган ДНКга жооп кылып, сигналдарды берүү менен, BRCA1 дифосфордоштурат. CHEK2 активдештирилген киназы Cdc25A, Cdc25C жана TP53 сыяктуу бир катар клеткалык жөнгө салуучу белокторду фосфордоштура алат. Мунун өзү чекпойнтторду (салыштырып текшерүүчү чекиттер) активдештирүүгө клеткалык цикл менен жылууну токтотууга алып келет. Бул макалада белокту өзгөртүүчү жана белоктун активдүүлүгүнө таасирин тийгизүүчү CHEK2 гениндеги бир катар терминалдык мутациялар сүрөттөлгөн. CHEK2 гениндеги эң кеңири таралган мутация болуп 10 экзон-1100delC эсептелет. 1100delC мутациясынын таралышы ар кандай жерде ар түрдүү.

Түйүндүү сөздөр: энелик бездин рагы; эмчек безинин рагы; CHEK2; эмчек безинин рагынын жана энелик бездин рагынын тукум куучулук синдрому; CHEK2 мутациясынын эпидемиологиясы; BRCA1 жана BRCA2.

CHEK 2, BRCA1 AND BRCA2 GENES MUTATION IN THE FORMATION OF A HEREDITARY PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF OVARIAN CANCER IN WOMEN OF THE KYRGYZ POPULATION

*K.B. Makieva, J.T. Isakova, M.A. Usufova,
I.E. Balakshieva, A.N. Toktanalieva, G.M. Arapbaeva, N.A. Alaychiev*

Breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) make a significant contribution to cancer incidence and mortality. Breast cancer is the most common malignant disease in women: its individual lifetime risk is approximately 5–20%. In some cases, breast cancer is quite easily detected in the early stages and is completely cured. Unfortunately, even the widespread introduction of screening only slightly reduced mortality from breast cancer: this is due to the lack of sensitivity of diagnostic approaches, as well as to the high metastatic potential of some forms of breast cancer. OC is much less common in breast cancer – no more than 1,5 % of the inhabitants of the planet, but almost always this disease is found at late incurable stages. Ovarian tumors develop asymptotically for a long time, and their detection methods – ultrasound and analysis of the level of CA-125 – are characterized by a low level of reliability. Breast cancer and OC are diseases of the same reproductive system of the body, so they are characterized by a certain similarity of hormonal, metabolic and behavioral risk factors. Interestingly, these two diseases are the main components of the most frequent hereditary syndrome in humans – the so-called hereditary breast cancer syndrome (breast-ovarian hereditary cancer syndrome). The CHEK2 gene encodes a serine-threonine kinase, which is involved in cell cycle control, DNA repair and activating ATM when double stranded DNA breaks are formed. During the repair process, kinase CHEK2 also phosphorylates BRCA1, transmitting signals in response to DNA damage. The activated kinase CHEK2 can phosphorylate a number of cellular regulatory proteins, such as Cdc25A, Cdc25C and TP53. This leads to activation of checkpoints (verification points) and to a delay in advancing through the cell cycle. A number of terminal mutations in the CHEK2 gene have been described, altering the protein product and affecting the kinase activity of the protein. The most common mutation in the CHEK2 gene is a mutation in exon-1100delC 10. The occurrence of 1100delC varies considerably in different populations.

Keywords: ovarian cancer; breast cancer; CHEK2; hereditary ovarian cancer and breast cancer; epidemiology of CHEK2; BRCA1 and BRCA2 mutations.

Актуальность. Рак яичника (РЯ) является одной из частых злокачественных опухолей. В структуре онкогинекологической заболеваемости женщин рак яичника в последние годы в Кыргызской Республике устойчиво занимает второе место и находится на том же месте среди причин смертности. Высокие показатели смертности обусловлены, в первую очередь, поздней диагностикой этого заболевания. Частота выявления ранних форм РЯ в репродуктивном возрасте не превышает 30 %, а у больных старше 60 лет составляет менее 15 %. Диагностика рака яичника на ранних

стадиях остается одной из актуальных задач онкогинекологии. Предлагаемые программы скрининга РЯ малоэффективны ввиду отсутствия тестов, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью при данном заболевании [1, 2].

Несмотря на то, что большинство случаев РЯ являются спорадическими, доля наследственных форм в различных популяциях колеблется от 5 до 20 %. Идентификация группы риска с наследственной предрасположенностью к РЯ может являться одним из путей разработки методов ранней диагностики РЯ. При изучении групп риска по разви-

тию рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), ассоциированных с мутациями в высокопенетрантных генах BRCA1 и BRCA2 было установлено, что вероятность развития рака яичника у женщин-носительниц мутаций в этих генах на протяжении жизни достигает 60 %. Вместе с тем, роль низкопенетрантных генов CHEK2, PTEN, P53, FANС, NBS1 в развитии наследственного рака молочной железы и рака яичника изучена недостаточно [3, 4].

Ген CHEK2, являющийся опухолевым супрессором, локализуется на 22-й хромосоме. Мутация H00delC гена CHEK2, приводящая к синтезу неполноценного укороченного белка со сниженной экспрессией, встречается в странах Европы с частотой от 0,2 до 1,4 %, определяет 2–10-кратное увеличение риска развития РМЖ. Эта мутация также ассоциирована с повышенным риском опухолей других локализаций (яичник, простата, толстая кишка, желудок) и может встречаться в «раковых семьях» с отсутствием генетических дефектов BRCA1 и BRCA2 [5, 6]. Частота мутации CHEK2 H00delC существенно варьирует в этнических группах и различных популяциях. Генетический дефект CHEK2 ivs2 + 1G > A считается специфичным для славянского населения, наиболее распространен (0,48 %) и изучен в польской популяции, приводит к образованию укороченного белка, ассоциирован с РМЖ, раком простаты, раком щитовидной железы. Таким образом, исследование распространения и роли мутаций гена CHEK2 в развитии наследственных форм рака яичника в российской популяции является актуальной задачей, направленной на разработку методов профилактики, раннего выявления и лечения рака яичника [7].

Материалы и методы. Материалом для нашего исследования послужили образцы ДНК больных раком молочной железы (n = 117), из них с диагнозом первично-множественный рак яичников и молочной железы (n = 19) больных, находившихся на стационарном лечении в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (НЦОиГ) за период 2012–2013 гг. 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 до 70 лет. Диагноз был верифицирован согласно гистологической классификации Международного противоракового союза. У данной группы больных имеются отягощенный семейный анамнез, наследственный анамнез, поражение молочной железы и яичников [8].

Критерием отбора при семейном раке молочной железы и раке яичников стало наличие у пациентки одного или более родственников I/II степени родства, страдающего каким-либо онкологическим заболеванием. Наследственный тип определялся по наличию рака молочной железы и рака яичников у кровных родственников первой линии. Генетическое исследование образцов крови пациентов осуществлялось в Научно-исследовательском институте молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Контрольную группу составили 102 женщины, обратившиеся в НЦОиГ с различными жалобами, но при полном обследовании (исследованы и гены) рак молочной железы и рак яичников были исключены. Еще одним условием выборки было отсутствие в анамнезе семейной и наследственной отягощенности по онкологическим заболеваниям. Однородность выборок по возрасту определена равномерной со статистической ошибкой $p = 0,05$ для медико-биологических исследований [9].

Результаты работы. Нами были исследованы образцы ДНК 117 больных раком молочной железы. Из них у 19 пациенток был первично-множественный рак яичников и рак молочной железы, при помощи набора реагентов «ПФ-Биочип (РМЖ)», предназначенного для определения мутаций в следующих генах: BRCA1(по локусам: 185delAG, T300G, 4153delA, A4158G, 5382insC), BRCA2 (617delT), CHEK2 (1100delC).

В результате нашего исследования установлено, что в данной экспериментальной группе (n = 117) носительниц мутаций генов BRCA1, BRCA2 и CHEK2 не обнаружено. Результаты данных исследований, как и другие образцы, были проанализированы и пересмотрены Институтом молекулярной биологии и медицины им. Энгельгарта (г. Москва, 2013).

Отсутствие мутаций генов BRCA1, BRCA2 и CHEK2 у 117 кыргызских женщин с верифицированным диагнозом Рак молочной железы и Рак яичников – это положительный результат, т. е. функция ферментов у данных пациенток не была изменена. У них был найден лишь «дикий» тип.

Вывод

Отрицательный результат в поиске мутаций по данным генам в нашем материале не означает их полное отсутствие, поскольку исследованы были лишь 5 локусов гена BRCA1 (а именно локусы: 185delAG, T300G, 4153delA, A4158G, 5382insC) и по одному локусу генов BRCA2 (617delT) и CHEK2 (1100delC). И это не отрицают мировые данные.

В литературных источниках отмечено, что наследственная форма рака молочной железы в 5–10 % всех случаев является BRCA1/2 ассоциированным. Исследования в этом направлении необходимо продолжать, поскольку это открывает большие возможности для будущих исследований [10, 11].

Литература

1. Акуленко Л.В. Генетические аспекты рака органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Клиническая онкогинекология; под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. С. 18–29.
2. Кудайбергенова И.О. Перспективы и развитие онкологической службы в Кыргызстане / И.О. Кудайбергенова // Актуальные вопросы онкологии и радиологии: сб. науч. тр. Бишкек, 1999. С. 5–8.2.
3. Жордания К.И. Опухоли яичников / К.И. Жордания, Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский и др. // Клиническая онкогинекология; под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. С. 18–29.
4. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы / Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева, С.М. Портной и др. // Клиническая маммология; под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 246–259.
5. Макиева К.Б. Тенденция онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщины за последние годы / К.Б. Макиева, Б.Б. Султангазиева // Вестник КРСУ. 2014. Т. 14. № 10. С. 148–150.
6. Мамаджанов З.К. Заболеваемость женщин опухолями репродуктивной системы в Кыргызстане / З.К. Мамаджанов, Ю.Д. Казатова, Е.Н. Тарасенко и др. // Вестник КРСУ. 2006. Т. 6. № 4. С. 187–189.
7. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: дис. ... д-ра биол. наук: 03.02.07 / Н.И. Поспехова. М.: Медико-генетич. науч. центр РАМН, 2011. 260 с.
8. Федорова О.Е. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2 у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция) / О.Е. Федорова, Л.Н. Любченко, Л.Н. Паяниди // Молекулярная биология. 2007. Т. 4. № 1. С. 37–42.
9. Султангазиева Б.Б. Некоторые аспекты заболеваемости опухолями органов репродуктивной системы женщины: материалы конф. «Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана» / Б.Б. Султангазиева // Ежегодный сборник научных статей Медицинского факультета, посвященный 20-летию КРСУ. Выпуск 13. 2013. С. 255–259.
10. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy / L. Ottini, V. Silvestri, P. Rizzolo, M. Falchetti, I. Zanna, C. Saieva // Breast Cancer Res Treat. 2012 (Jul). Vol. 134 (1):411–8. doi: 10.1007/s10549-012-2062-0. Epub. 2012. Apr. 18. P. 120–169.
11. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. 1994. V. 266 (5182). P. 220–269.