

5. Seemanová E., Jarolim P., Seeman P., Varon R., Digweed M., Swift M., Sperling K. Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation // *J Natl Cancer Inst.* 2007, № 99. P. 1875—1880.
6. Menkiszak J., Gronwald J., Górski B., Jakubowska A., Huzarski T., Byrski T., Foszyńska-Kłoda M., Haus O., Janiszewska H., Perkowska M., Brozek I., Grzybowska E., Zientek H., Gózdź S., Kozak-Klonowska B., Urbański K., Miturski R., Kowalczyk J., Pluzańska A., Niepsuj S., Koc J., Szwiec M., Drosik K., Mackiewicz A., Lamperska K., Stróżyk E., Godlewski D., Stawicka M., Waśko B., Bebenek M., Rozmiarek A., Rzepka-Górska I., Narod S. A., Lubiński J. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer.* 2003, № 106. P. 942—945.
7. Górski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A., Stawicka M., Gozdecka-Grodecka S., Szwiec M., Urbański K., Mituś J., Marczyk E., Dziuba J., Wandzel P., Surdyka D., Haus O., Janiszewska H., Debniak T., Tołoczko-Grabarek A., Medrek K., Masojć B., Mierzejewski M., Kowalska E., Narod S. A., Lubiński J. Breast cancer predisposing alleles in Poland // *Breast Cancer Res Treat.* 2005, № 92. P. 19—24.
8. Krylova N. Yu., Lobeiko O. S., Sokolenko A. P., Iyevleva A. G., Rozanov M. E., Mitiushkina N. V., Gergova M. M., Porhanova N. V., Urmancheyeva A. F., Maximov S. Ya., Togo A. V., Imyanitov E. N. BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered // Cancer Clin. Pract.* 2006, № 4. P. 193—196.
9. Sokolenko A. P., Mitiushkina N. V., Buslov K. G., Bit-Sava E. M., Iyevleva A. G., Chekmariova E. V., Kuligina E. Sh., Ulibina Y. M., Rozanov M. E., Suspitsin E. N., Matsko D. E., Chagunava O. L., Trofimov D. Y., Devilee P., Cornelisse C., Togo A. V., Semiglazov V. F., Imyanitov E. N. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients // *Eur J Cancer.* 2006, № 42. P. 1380—1384.
10. Górski B., Debniak T., Masojć B., Mierzejewski M., Medrek K., Cybulski C., Jakubowska A., Kurzawski G., Chosia M., Scott R., Lubiński J. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients // *Int J Cancer.* 2003, № 106. P. 379—381.
11. Buslov K. G., Iyevleva A. G., Chekmariova E. V., Suspitsin E. N., Togo A. V., Kuligina E. Sh., Sokolenko A. P., Matsko D. E., Turkevich E. A., Lazareva Y. R., Chagunava O. L., Bit-Sava E. M., Semiglazov V. F., Devilee P., Cornelisse C., Hanson K. P., Imyanitov E. N. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // *Int J Cancer.* 2005, № 114. P. 585—589.
12. Sokolenko A. P., Rozanov M. E., Mitiushkina N. V., Sherina N. Y., Iyevleva A. G., Chekmariova E. V., Buslov K. G., Shilov E. S., Togo A. V., Bit-Sava E. M., Voskresenskiy D. A., Chagunava O. L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V. F., Imyanitov E. N. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // *Fam Cancer.* 2007, № 6. P. 281—286.
13. Leege B., van der Hout A. H., Deffenbaugh A. M., Bakker M. K., Mulder I. M., ten Berge A., Leenders E. P., Wesseling J., de Hullu J., Hoogerbrugge N., Ligtenberg M. J., Arden-Jones A., Bancroft E., Salmon A., Barwell J., Eeles R., Oosterwijk J. C. Phenotypic expression of double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 germline mutations // *J Med Genet.* 2005, № 42. P. 20.
14. Bell D. W., Erban J., Sgroi D. C., Haber D. A. Selective loss of heterozygosity in multiple breast cancers from a carrier of mutations in both BRCA1 and BRCA2 // *Cancer Res.* 2002, № 62. P. 2741—2743.
15. Berchuck A., Heron K. A., Carney M. E., Lancaster J. M., Fraser E. G., Vinson V. L., Deffenbaugh A. M., Miron A., Marks J. R., Futreal P. A., Frank T. S. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer // *Clin Cancer Res.* 1998, № 4. P. 2433—2437.
16. Plisiecka-Halasa J., Dansonka-Mieszkowska A., Rembiszewska A., Bidziński M., Steffen J., Kupryjańczyk J. Nijmegen breakage syndrome gene (NBS1) alterations and its protein (nibrin) expression in human ovarian tumours // *Ann Hum Genet.* 2002, № 66. P. 353—359.
17. Tessitore A., Biordi L., Flati V., Toniato E., Marchetti P., Ricevuto E., Ficorella C., Scotto L., Giannini G., Frati L., Masciocchi C., Tombolini V., Gulino A., Martinotti S. New mutations and protein variants of NBS1 are identified in cancer cell lines // *Genes Chromosomes Cancer.* 2003, № 36. P. 198—204.
18. King T. A., Li W., Brogi E., Yee C. J., Gemignani M. L., Olvera N., Levine D. A., Norton L., Robson M. E., Offit K., Borgen P. I., Boyd J. Heterogenic loss of the wild-type BRCA allele in human breast tumorigenesis // *Ann Surg Oncol.* 2007, № 14. P. 2510—2528.
19. Santarosa M., Ashworth A. Haploinsufficiency for tumour suppressor genes: when you don't need to go all the way // *Biochim Biophys Acta.* 2004, № 1654. P. 105—122.
20. Tanzanella C., Antoccia A., Spadoni E., di Masi A., Pecile V., Demori E., Varon R., Marseglia G. L., Tiepolo L., Maraschio P. Chromosome instability and nibrin protein variants in NBS heterozygotes // *Eur J Hum Genet.* 2003, № 11. P. 297—303.
21. Barwell J., Pangon L., Georgiou A., Kesterton I., Langman C., Arden-Jones A., Bancroft E., Salmon A., Locke I., Kote-Jarai Z., Morris J. R., Solomon E., Berg J., Docherty Z., Camplejohn R., Eeles R., Hodgson S. V. Lymphocyte radiosensitivity in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and implications for breast cancer susceptibility // *Int J Cancer.* 2007, № 121. P. 1631—1636.

Н. В. ПОРХАНОВА

МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRCA-1 КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

*Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии
Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: Gnbxrf2007@yandex.ru*

Рак яичников — мультифакториальное заболевание, одной из главных причин которого является наличие генов предрасположения — онкогенов BRCA-1 и 2. Эти гены вовлечены в поддержание стабильности генома. Их медицинскую значимость переоценить невозможно — рак молочной железы и/или рак яичников. Мутации в генах BRCA-1 и 2, по данным мировой литературы, могут являться причиной от 10 до 30% случаев возникновения рака яичников. Благодаря выявлению этих мутаций в ДНК-праймерах мы можем оценить частоту и, собственно, вклад мутантных аллелей во встречаемость рака яичников в нашей стране, тем более что во всех развитых странах диагностика мутаций является обязательным компонентом в клинической онкологии. Мы оцениваем частоту founder мутаций в гене BRCA-1 в случайных выборках больных раком яичников. А именно BRCA1 5382insC и BRCA1 4153delA, который локализуется в коротком плече 17-й хромосомы.

Ключевые слова: BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, founder мутация, рак яичников.

MUTATION IN BRCA-1-GENE AS A CAUSE OF SPORADIC OVARIAN CANCER

Department of Oncology, Kuban state medical university, Sedin, 4, Krasnodar. Gnbxrf2007@yandex.ru

BRCA-1-2 mutation is main of sporadic ovarian cancer. We analyzed in this report the presence of BRCA1 5382 insC and BRCA1 4153delA founder mutation in unselected ovarian cancer.

The mutation BRCA1 5382 insC was identified in 9% patients and BRCA1 4153delA was identified in 3% BRCA-1 mutation is main screening of unselected ovarian cancer.

Key words: BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, founder mutation, ovarian cancer.

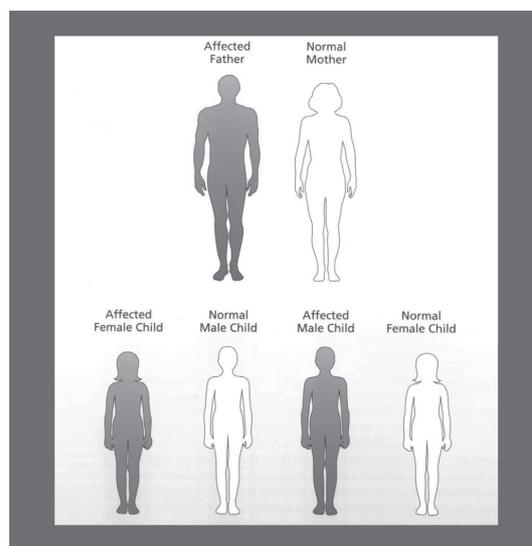
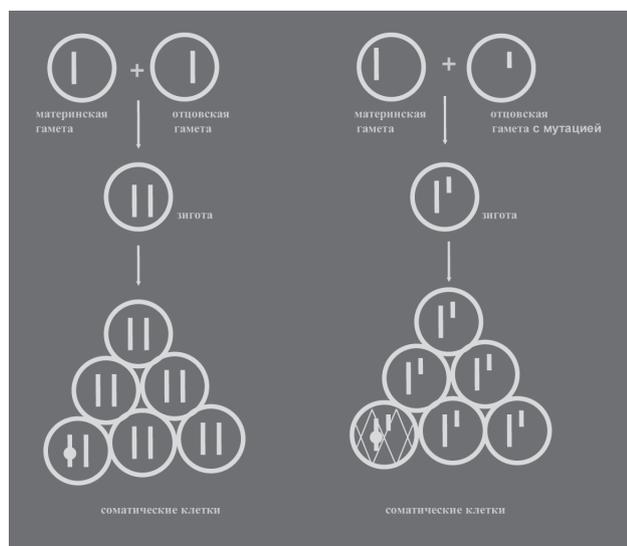
Рак яичников является сложнейшей проблемой современной онкогинекологии, занимая ведущее место среди причин смертности от онкогинекологических заболеваний.

Рак яичников характеризуется быстрым и агрессивным, но при этом бессимптомным течением, что делает его первичную выявляемость в 70% случаев несвоевременной (3—4-я стадии).

Рак яичников — мультифакториальное заболевание, одной из главных причин которого является наличие генов предрасположения — онкогенов BRCA-1 и 2.

Эти гены вовлечены в поддержание стабильности генома. Их медицинскую значимость переоценить невозможно — рак молочной железы и/или рак яичников.

Кубанский научный медицинский вестник № 6 (105) 2008



Принцип передачи мутации из отцовской и материнской гамет в зиготу и деление ее на соматическую клетку

Отсутствие патогномичных симптомов и скрининга, а также четко разработанных алгоритмов ранней диагностики и профилактики привело к неудовлетворительным результатам терапии рака яичников в целом.

В настоящее время уже нет сомнений в том, что злокачественные опухоли являются болезнями генома (1, 2, 3, 4, 5). Как известно, процесс канцероматоза многофакторный и многостадийный. В его основе лежат повреждения генетического аппарата половой или соматической клетки (геномные мутации), делающие эту клетку чувствительной к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных запустить процесс малигнизации. Именно это положение позволяет рассматривать изначальные геномные мутации не как фатальную неизбежность возникновения опухоли, а как определенное состояние клетки (предрасположенность), которое, в принципе, можно контролировать путем профилактических мероприятий.

Мутации в генах BRCA-1 и 2, по данным мировой литературы, могут являться причиной от 10 до 30% случаев возникновения рака яичников.

Благодаря выявлению этих мутаций в ДНК-праймерах мы можем оценить частоту и собственно вклад мутантных аллелей во встречаемость рака яичников в нашей стране, тем более что во всех развитых странах диагностика мутаций является обязательным компонентом в клинической онкологии.

Мы оцениваем частоту founder мутаций в гене BRCA-1 в случайных выборках больных раком яичников. А именно BRCA1 5382insC и BRCA1 4153delA, который локализуется в коротком плече 17-й хромосомы.

Клетки, сохраняющие хотя бы один интактный аллель рецессивного онкогена, остаются нормальными, поэтому у здоровых индивидуумов периодически возникающие соматические мутации не приводят к трагическим последствиям.

Но у носителей зародышевой раковой мутации каждая соматическая клетка имеет лишь одну неповреж-

BRCA1 в РЯ в России

- Санкт-Петербург:
BRCA1 5382insC: 28/306 (9%)
BRCA1 4153delA: 3/307 (1%)
- Краснодар:
BRCA1 5382insC: 5/44 (11%)
BRCA1 4153delA: 3/94 (3%)
BRCA1 5382insC и Nbs 1 657 del5 –
единственный случай в мире.

денную копию гена, поэтому для возникновения клон-на соматических клеток с онкопатологией достаточно повреждения генетического материала хотя бы одной соматической клетки-мишени.

При анализе передачи доминантной мутации от гетерозиготного носителя и здоровой матери было доказано, что риск рождения больной девочки от такого отца составляет 25%, так же 25% составляет вероятность рождения мальчика гетерозиготы (носителя мутантных аллелей), который, в свою очередь, передаст мутантные аллели внучке изучаемого пробанда.

В нашем исследовании для оценки founder-мутаций были выбраны случайные группы пациентов, получавших терапию по поводу рака яичников в г. Санкт-Петербурге и Краснодарском крае, с целью исключить географические вариации в распределении мутантных аллелей.

Изучались две наиболее частые вышеупомянутые мутации в гене BRCA-1.

Молекулярный анализ выполнялся методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в НИИ онкологии им. Петрова.

Частота BRCA1 5382insC у больных Санкт-Петербурга составила 9%, почти такая же встречаемость данного аллеля была выявлена и в Краснодарском крае — 11%.

Несколько меньший вклад в заболеваемость рака яичников был зарегистрирован для BRCA1 4153delA в онкогене, данные повреждения в Санкт-Петербурге встретились в 1% случаев, а в Краснодарском крае — в 3%.

Таким образом, как минимум каждый 10-й случай РЯ в Российской Федерации связан с носительством founder-мутаций в гене BRCA-1.

В своей работе мы провели ДНК-тестирование 19 ближайших родственниц пациенток по поводу рака яичников с выявленными мутациями в гене BRCA-1.

У 4 (21%) из них была обнаружена BRCA1 5382insC (причем у одной из пациенток данная мутация выявлена у всех дочерей).

У 1 (5,2%) обнаружена BRCA1 4153delA.

Таким образом, как минимум 26,3% родственниц пациенток спорадическим раком яичников являются генетически предрасположены к возникновению рака яичников.

Все они находятся уже в течение 8 месяцев под наблюдением нашей клиники.

В результате мониторинга (осмотр, УЗИ, СА-125) у одной из наблюдаемых женщин (54 лет) выявлена опухоль яичника. Женщине выполнено оперативное лечение. При гистологическом исследовании — пограничная папиллярная цистаденома.

Так как диагностика подобных генетических дефектов является вполне возможной с точки зрения трудоемкости и стоимости, то представляется целесообразным подвергать ДНК-тестированию всех пациентов с раком яичников.

Эти мероприятия позволяют не только выявить больных с BRCA-ассоциированным раком яичников, но и на следующем этапе обследовать родственниц этих пациенток.

Выявление мутаций в онкогене BRCA-1 у здоровых людей, с нашей точки зрения, имеет колоссальное практическое профилактическое значение и позволит осуществить меры, направленные на предотвращение онкопатологии яичников у здоровых BRCA носителей:

— мониторинг, который бы позволил выявлять прогнозируемые формы рака на ранних стадиях;

— введение в практику превентивных хирургических вмешательств.

Хочется надеяться, что данная работа позволит разработать новый подход к профилактике и ранней диагностике рака яичников как с клинической, так и с социальной точки зрения, который, в свою очередь, будет отражать стратегию профилактики генетически обусловленных форм рака яичников и позволит создать модели в общей системе противораковой борьбы нового направления — системы онкогенетической помощи населению.

Поступила 15.09.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome // Arch Dis Child. 2000, № 82. P. 400—406.
2. Sokolenko A. P., Rozanov M. E., Mitiushkina N. V., Sherina N. Y., Iyevleva A. G., Chekmariova E. V., Buslov K. G., Shilov E. S., Togo A. V., Bit-Sava E. M., Voskresenskiy D. A., Chagunava O. L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V. F., Imyaninov E. N. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // Fam Cancer. 2007, № 6. P. 281—286.
3. Steffen J., Varon R., Mosor M., Maneva G., Maurer M., Stumm M., Nowakowska D., Rubach M., Kosakowska E., Ruka W., Nowecki Z., Rutkowski P., Demkow T., Sadowska M., Bidziński M., Gawrychowski K., Sperling K. Increased cancer risk of heterozygotes with NBS1 germline mutations in Poland // Int J Cancer. 2004, № 111. P. 67—71.
4. Seemanová E., Jarolim P., Seeman P., Varon R., Digweed M., Swift M., Sperling K. Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation // J Natl Cancer Inst. 2007, № 99. P. 1875—1880.
5. Plisiecka-Hałasa J., Dansonka-Mieszkowska A., Rembiszewska A., Bidziński M., Steffen J., Kupryjańczyk J. Nijmegen breakage syndrome gene (NBS1) alterations and its protein (nibrin) expression in human ovarian tumours // Ann Hum Genet. 2002, № 66. P. 353—359.