

ОНКОГЕНЕТИКА И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.П. Харченко, В.В. Кешелава,
Г.О. Шайхаев, О.С. Ходорович**

Кафедра онкологии и рентгенорадиологии
Российский университет дружбы народов
ФГУ «РНЦРР» Росздрава
Ул. Профсоюзная, 86, 117837 Москва, Россия

В данной работе представлены анализ роли трансформирующего фактора роста бета TGF- β в возникновении рака молочной железы, а также результаты генетического скрининга онкологических мутаций, приводящих к развитию рака молочной железы. Генетический скрининг проведен у 150 женщин и включает в себя генотипирование трансформирующего фактора роста бета TGF- β (полиморфизм TGF- β T29C) и его рецептора TGFBR1 (полиморфизм TGFBR1*6A); а также скрининг мутаций генов BRCA 1 и BRCA2 (более 30 мутаций). Выявлены группы больных с наследственной и спорадической формами рака молочной железы. Классифицированы группы высокого, среднего и низкого риска возникновения рака молочной железы. Предложены меры профилактики развития рака молочной железы.

Конец XX века характеризовался значительным увеличением числа женщин, заболевших раком молочной железы. Это заболевание становится одной из наиболее частых форм новообразований у женщин. Заболеваемость раком молочной железы за последние 15 лет возросла на 50%. В России в пересчете на 100000 населения выявляется 36,6 случаев рака молочной железы ежегодно, в Москве — 45,9. Врачи и ученые многих стран мира находятся в поисках путей снижения этих высоких цифр. Разрабатываются и вводятся в клиническую практику новые методы диагностики и скрининга рака молочной железы. Однако цифры заболеваемости и смертности от этой патологии продолжают неуклонно расти.

Существующий в настоящее время «золотой стандарт» скрининга и диагностики рака молочной железы — маммография — остается пока единственно эффективным и широко доступным методом, способным снижать смертность от рака молочной железы. Однако анализ результатов свидетельствует, что эффективность маммографии снижается при наличии опухолей малых размеров на фоне плотных железисто-фиброзных структур, что характерно для женщин молодого возраста, при наследственных формах рака молочной железы.

Последние годы отмечены стремительным развитием генетики рака молочной железы. При исследовании семей с аутосомно-доминантно передаваемой предрасположенностью к одному или нескольким типам онкологических заболеваний выявлено несколько генов предрасположенности к раку молочной железы. Наследственный рак молочной железы встречается в 5% случаев и характеризуется ранним возрастом заболевших (в среднем 44 года, что на 16 лет моложе общепопуляционного — 60 лет), высокой частотой билатерального и полифокусного поражения, менделевскими законами наследования, а также высокой общей выживаемостью

больных. Под этим термином подразумевают ряд синдромов, ассоциированных с мутациями определенных генов: синдром Ли-Фраумени обусловлен мутацией гена *p53*; синдром Lynch 2 обусловлен мутацией гена *HNPCC*; синдром атаксии-телеангиоэктазии обусловлен мутацией гена *ATM*; синдром наследственного рака молочной железы и яичников обусловлен мутацией гена *BRCA1*; синдром наследственного рака молочной железы — мутация гена *BRCA2*.

У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития в течение жизни рака молочной железы составляет около 75% в возрасте до 50 лет, к 70 годам — до 85-90%. Риск развития рака противоположной железы составляет 50% в 50 лет и 65% в 70 лет. При герминальных мутациях гена *BRCA2* риск развития опухолей молочной железы несколько ниже, чем при мутациях *BRCA1*. В настоящее время идентифицировано более 300 мутаций этих генов, также выделены популяционные особенности распространенности определенных мутаций. В славянской популяции, а также в этнической группе евреев Ашкенази наиболее часто выявляются патогенные мутации 185delAG, T181G, 4153delA, 5382insC в гене *BRCA1* и 1528delAAAA, 1099SX C>G, 6174delT, 9318delAAAA в гене *BRCA2*.

Как опухолевые супрессоры классифицированы и некоторые компоненты сигнальных путей, регулируемых TGF- β . Этот цитокин способен вызывать остановку размножения, стимуляцию дифференцировки, а в некоторых случаях и апоптоз. Свои антипролиферативные и дифференцировочные эффекты (они наблюдаются в нормальных эпителиальных, эндотелиальных и гемопоэтических клетках) TGF- β реализует по следующему механизму. Его связывание с RII-субъединицей рецептора, обладающей серин-треонин киназной активностью, вызывает рекрутирование и фосфорилирование второй субъединицы рецептора — RI, также являющейся серин-треониновой киназой. Основной мишенью киназы Tb-RI являются, в зависимости от типа клеток, белки Smad2 или Smad3 — так называемые рецепторные Smad. Их фосфорилированные формы образуют комплекс с белком Smad4, который транспортируется в ядро и, образуя еще более сложные комплексы с другими транскрипционными кофакторами, функционирует в качестве активаторов транскрипции одних генов и репрессоров других генов. В частности, он репрессирует ген *MYC* и транс-активирует гены ингибиторов циклинзависимых киназ (CKIs) *p15^{Ink4b}*, *p27^{Kip1}* и *p21^{Waf1/Cip1}*, что ведет к ингибированию функции Cdk4, Cdk2 и остановке клеточного цикла в G1. При этом репрессия *MYC* играет ключевую роль в проведении антипролиферативного сигнала TGF- β .

Медико-биологические исследования показали, что снижение активности экспрессии трансформирующего фактора роста TGFB1 и его рецептора TGFBR1 ассоциировано с повышением риска развития рака молочной железы. Известно также что, снижение эффективности взаимодействия TGFB1 с его рецептором TGFBR1 на фоне их повышенной экспрессии приводит к повышению риска развития рака молочной железы. Трансформирующий фактор роста TGFB1 классифицирован как опухолевый супрессор. Этот цитокин способен вызывать остановку размножения, стимуляцию дифференцировки, а в некоторых случаях и апоптоз.

Выделены 5 полиморфных форм гена TGF- β , одна из которых, а, именно, полиморфизм Leu¹⁰Pro сигнальной последовательности в позиции 29, в наибольшей степени определяет уровень циркулирующего TGFB. С-вариант генотипа TGF- β представляет собой сигнальный пептид, где в 10 аминокислотной позиции находится а.м.к. пролин, при Т-варианте происходит замена а.м.к. пролина на а.м.к. лейцин в этой позиции. У людей с С-вариантом генотипа TGF- β уровень секреции TGF- β в 28 раз выше, чем при Т-варианте.

Делеция трех GCG триплетов (*6A) в типе 1 гена рецептора трансформирующего фактора роста бета (TGFB1) приводит *in vitro* к менее эффективному ответу на сигналы угнетения роста TGF- β , по сравнению с диким типом гена TGFB1 (*9A) и соответственно, TGFB1*6A может работать как аллель опухолевой чувствительности. Исследования, проведенные в рамках программы Cancer Genetic Program Северо-Западного Мемориального Госпиталя при Северо-Западном Университете Чикаго в США; данных Университета Нью-Йорка, Колумбийского Университета показали, что у носителей TGFB1*6A риск развития рака молочной железы увеличивается на 120% среди женщин старше 50 лет. Также повышается риск развития онкогематологических состояний, рака яичников, толстой кишки.

Таким образом, полиморфизм TGF- β T29C и TGFB1*6A можно рассматривать в качестве маркеров рака молочной железы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

**Генотипирование трансформирующего фактора роста TGFB1
и его рецептора TGFB1 как онкомаркеров,
прогнозирующих риск развития рака молочной железы**

Группа	Генотип
Низкий риск	TGFB1C/C-TGFB1*9A/9A
Средний риск	TGFB1C/T-TGFB1*9A/9A TGFB1T/T-TGFB1*9A/9A TGFB1C/C-TGFB1*9A/6A TGFB1C/C-TGFB1*6A/6
Высокий риск	TGFB1C/T-TGFB1*9A/6A TGFB1T/T-TGFB1*9A/6A TGFB1C/T-TGFB1*6A/6A TGFB1T/T-TGFB1*6A/6A

Использование полиморфизма TGF- β T29C и TGFB1*6A в качестве маркеров представляются достаточно перспективным, так как частота встречаемости данных генов 1:8 человек в популяции, в то время как гены BRCA 1 и BRCA2 встречаются с частотой 1: 400-800 человек. Это позволит выявить носителей генов спорадического рака молочной железы, которые имеют место в 95% случаев.

В онкологическом отделении Российского научного центра рентгенорадиологии РФ совместно с институтом Общей генетики в рамках исследования, проведен генетический скрининг онкологических мутаций, включающих генотипирование трансформирующего фактора роста бета TGF- β (полиморфизм TGF- β T29C) и его рецептора TGFB1 (полиморфизм TGFB1*6A); и скрининг мутаций генов BRCA 1 и BRCA2 (более 30 мутаций) у 150 женщин. Выявлены группы больных с наследственной и спорадической формами рака молочной железы. Классифицированы группы высокого, среднего и низкого риска возникновения рака молочной железы. 2 больным, входящим в группу высокого и среднего риска по полиморфизму TGFB1*6A с отрицательным результатом по скринингу мутаций генов BRCA 1 и BRCA2 (согласно исследованиям NSABP для групп высокого риска) проводится химиопрофилактический курс тамоксифеном. 4 больным, входящим в группу вы-

сокого риска по полиморфизму TGFBR1*6A с положительным результатом по скринингу мутаций генов BRCA 1 и BRCA2, выполнены подкожные двусторонние мастэктомии с одномоментной пластикой.

Предварительные наблюдения за больными показывают перспективность дальнейших исследований в области онкогенетики и молекулярной биологии для развития современных высокоэффективных технологий со сменой приоритетов на профилактическую направленность и отбор женщин в группу риска с целью выявления рака на доклинической стадии.

ONCOGENIC ASPECTS IN BREAST CANCER

V.P. Kharchenko, V.V. Keshelava,
G.O. Shajkhaev, O.S. Khodorovich

Department of Oncology and Rentgenoradiology
Peoples' Friendship University of Russia
Profsojuznaya st., 8, 117837 Moscow, Russia

Transforming growth factor beta TGF- β and its receptor TGFBR1 are growth inhibitors for certain cell types. TGF- β (T29C polymorphisms) and TGFBR1 (TGFBR1*6A polymorphisms) carriers were twice higher among patients without a mutation in breast cancer genes. There were 150 patients with breast cancer genotyped for TGF- β (T29C polymorphisms) and its receptor TGFBR1 (TGFBR1*6A polymorphisms); mutations of genes BRCA 1 и BRCA2. There were revealed hereditary and sporadic cancer groups. 2 patients are under tamoxifen treatment according NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trail) program. 4 patients have been made prophylactic bilateral subcutaneous mastectomy with alloplasty.