

# СОЧЕТАННАЯ МУТАЦИЯ BRCA1 И NBS1 (NBN) ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ — ПЕРВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В МИРЕ

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

BRCA1 и NBS1 гены играют важную роль в различных аспектах геномного сохранения, включая регулирование восстановления разрыва двойной спирали ДНК, контроль клеточного цикла, мейоз, теломерное функционирование и т. д. [1]. Гомозиготная инактивация BRCA1 приводит к человеческой эмбриональной смертности, в то время как гетерозиготные мутации этого гена лежат в основе известного наследственного синдрома рака молочной железы и яичника [2]. В отличие от BRCA1 биаллельные дефекты зародышевой линии NBS1 (NBN) гена совместимы с выживанием, однако они заканчиваются так называемым Nijmegen синдромом поломки, это серьезное нарушение, состоящее из развивающихся дефектов, микроцефалии, умственной задержки, иммунной недостаточности и увеличенного риска рака [3]. Последствия гетерозиготной инактивации NBS1 еще не изучены на таком же уровне понимания, что и для BRCA1. Доступные данные указывают, что NBS1 гетерозиготность увеличивает риск рака груди и, возможно, некоторые другие раковые образования, хотя ее пенетрантность, как полагают, является довольно умеренной.

*Ключевые слова:* мутация BRCA1 и NBS1 (NBN), риск рака груди, наследственного синдрома рака молочной железы и яичника.

**N. V. PORHANOVA**

OVARIAN CANCER PATIENT WITH GERM-LINE MUTATION IN BOTH BRCA1 AND NBS1 (NBN) GENES

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

BRCA1 and NBS1 play an essential role in various aspects of genomic maintenance, including regulation of DNA double-strand break repair, cell cycle control, meiosis, telomere functioning, etc. [1]. Homozygous inactivation of BRCA1 appears to confer embryonic lethality in humans, while heterozygous mutations of this gene underlie the well-known breast-ovarian hereditary cancer syndrome [2]. In contrast to BRCA1, biallelic germ-line defects of NBS1 (also termed NBN) gene are compatible with survival, however they result in so-called Nijmegen breakage syndrome, a severe disorder consisting of developmental defects, microcephaly, mental retardation, immunodeficiency, and increased cancer risk [3]. The consequences of heterozygous NBS1 inactivation have not been studied yet with the same level of comprehension as for BRCA1; the available data indicate that NBS1 heterozygosity increases the risk of breast and perhaps some other cancers, although its penetrance is.

*Key words:* mutation in both BRCA1 and NBS1 (NBN), risk of breast, breast-ovarian hereditary cancer syndrome.

BRCA1 и NBS1 гены играют важную роль в различных аспектах геномного сохранения, включая регулирование восстановления разрыва двойной спирали ДНК, контроль клеточного цикла, мейоз, теломерное функционирование и т. д. [1]. Гомозиготная инактивация BRCA1 приводит к человеческой эмбриональной смертности, в то время как гетерозиготные мутации этого гена лежат в основе известного наследственного синдрома рака молочной железы и яичника [2]. В отличие от BRCA1 биаллельные дефекты зародышевой линии NBS1 (NBN) гена совместимы с выживанием, однако они заканчиваются так называемым Nijmegen синдромом поломки. Это серьезное нарушение, состоящее из развивающихся дефектов, микроцефалии, умственной задержки, иммунной недостаточности и увеличенного риска рака [3]. Последствия гетерозиготной инактивации NBS1 еще не изучены на таком же уровне понимания, что и для BRCA1. Доступные данные указывают, что NBS1 гетерозиготность увеличивает риск рака груди и, возможно, некоторые другие раковые образования, хотя ее пенетрантность, как полагают, является довольно умеренной [4, 5]. Как BRCA1, так и NBS1 гены характеризуются высокой частотой мутаций «основателя» в некоторых славянских нациях, включая народы Польши и России. BRCA1 5382insC или BRCA1 4153delA аллели только иногда обнаруживаются в здоровых

женщинах, однако они ответственны приблизительно за 4% консективных случаев рака груди, больше чем за 10% семейных грудных раковых образований и за 15—20% спорадического рака яичников в этих странах [6—9]. NBS1 657del5 гетерозиготность происходит в 0,5% здоровых славянских субъектов, в то время как его частота в некоторых категориях пациентов рака может значительно превышать 1% [4, 10, 11]. Теоретически имеется относительно высокая вероятность (до 1:500—1:1000) совпадающего обнаружения мутаций BRCA1 и зародышевой линии NBS1 у онкологических пациентов из Польши или России, но такие случаи пока не были описаны.

Здесь мы представляем пациентку, у которой ДНК содержит как BRCA1, так и NBS1 генные мутации.

Женщина 52 лет, проживающая вблизи города Краснодара (южная Россия), наблюдалась в онкологическом диспансере города Краснодара в 2006 году. Будучи в менопаузе с 47 лет, пациентка систематически наблюдалась в гинекологической клинике в 2003—2006 гг. из-за умеренного вагинального кровоизлияния и небольшого болезненного дискомфорта в области низа живота. Несколько попыток противовоспалительной терапии не дали результата. В течение регулярного ультразвукового обследования, проведенного в июле 2006 года, было обнаружено образование в правом яичнике. Кроме того,

наблюдался заметно увеличенный уровень антигена CA125 (193 ед./мл). Пациентка была госпитализирована и подвергнута оперативному лечению в объеме — надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника. Морфологически — серозная цистаденокарцинома, T1N0M0, 1-я стадия.

Иммуногистохимический анализ показал сильное окрашивание для CA125, панцитокератин, p53 антиген и умеренный пролиферативный индекс Ki-67. Пациентка получила 6 курсов полихимиотерапии и остается под диспансерным наблюдением без свидетельств рецидива заболевания.

Использование стандартной группы испытаний [12] показало BRCA1 5382insC и NBS1 657del5 мутации в конституциональном ДНК этой женщины. Так как этот результат был неожиданным, кровь была взята повторно, и был выполнен молекулярный анализ, и присутствие двух мутаций было доказано. Последующее исследование яичниковой опухолевой ткани показало потерю немутантного аллеля для NBS1, но задержку гетерозиготности для BRCA1.

Будучи вдвойне гетерозиготным для предрасполагающих раковых мутаций, пациентка не сообщала об экстраординарных проблемах со здоровьем. В 2005 году она была прооперирована по поводу базалиомы. 18 месяцев спустя после лечения рака яичника женщина подверглась секторной грудной резекции из-за фиброаденоматоза молочной железы и одновременно небольшой операционной хирургии на спине из-за липомы; никакие злокачественные клетки не были идентифицированы после гистологической экспертизы. Ни один из этих образцов не был восстановлен для генетического анализа. Из других заболеваний можно отметить умеренный нетоксический зоб. Был проведен детальный опрос относительно истории семьи пациентки. Отец пациентки был сильно ранен в ходе Второй мировой войны и умер в возрасте 60 лет без ракового заболевания. Его брат умер в молодом возрасте, его сестра умерла в возрасте 70 без ракового заболевания. Мать пациентки прожила 90 лет, также как и 4 ее сестры. Ни один из них не болел раком. У пациентки 3 брата и 1 сестра. 2 брата умерли в возрасте 49 лет от связанных с курением раковых образований (ларингеальный рак и рак легкого соответственно). Третий брат жив и не болеет раковыми заболеваниями, возраст 50. Сестра пациентки умерла в возрасте 48 лет от рака женских половых органов, который сопровождался асцитом.

Доступные описания двойных гетерозигот для генов ракового синдрома главным образом ограничены небольшим количеством субъектов с BRCA1 и BRCA2 мутациями. Как в вышеупомянутом случае, объединенная гетерозиготность для BRCA1 и BRCA2 может не привести к особенно серьезному фенотипу, и отобранные носители как BRCA1, так и BRCA2 мутаций даже могут не болеть онкологическими заболеваниями до значительного возраста [13]. Другой интересный аспект касается молекулярного патогенеза опухоли, возникающей в этой уникальной категории субъектов. Bell и др. [14] сообщили о пациенте с BRCA1 5382insC и BRCA2 6174delT мутациями, которые развились в 3 независимые опухоли. 2 из них продемонстрировали потерю гетерозиготности для BRCA2 при сохранении статуса для BRCA1, в то время как треть карциномы имела соматическую инактивацию BRCA1, но задержку для немутантного

типа аллелей BRCA2. Авторы предположили, что соматическая инактивация BRCA1 или BRCA2 играет эквивалентную роль в иницировании онкогенеза, так как эти мутации функционально взаимозаменяемы и не должны происходить одновременно. Случай, демонстрируемый в этом сообщении, поразительно подобен наблюдению авторов [14]. Проанализированная опухоль яичника показала биаллельную потерю NBS1 гена, но BRCA1 остался, возможно, неповрежденным. Соматическая инактивация BRCA1 и NBS1 генов, случившаяся в карциноме яичников, была предварительно продемонстрирована, однако некоторые оговорки должны быть сделаны [15—18]. Долгое время считалось, что предрасполагающие раку гены должны обязательно подвергнуться «второму толчку», то есть инактивации остающихся аллелей в причинно связанных раковых образованиях. Однако имеются некоторые аргументы, указывающие, что уменьшение числа копий гена из-за мутации зародышевой линии в одной копии гена могут вносить вклад в развитие рака без дополнительных соматических изменений [19]. Действительно гетерозиготы и BRCA1 и NBS1 демонстрируют некоторые изменения в отклике повреждения ДНК по сравнению с генетически здоровыми субъектами [20, 21]. Кроме того, детальный анализ тканей опухоли показывает, что биаллельная инактивация BRCA1 или NBS1 не абсолютная предпосылка для развития опухоли в соответствующих носителях [11, 18].

В заключение отметим, что это первое сообщение, описывающее объединенную гетерозиготу для BRCA1 и NBS1. Интересно, что пораженная болезнью женщина не обладает особенно серьезным склонным к раку фенотипом. Таким образом, изолированная гетерозиготность для мутации зародышевой линии NBS1 может рассматриваться как признак увеличенного риска рака яичника.

## Acknowledgements

This work is supported by INTAS (grant 05-1000008-7870), Russian Agency for Science and Innovations (grant 02.512.11.2101), Grant for Helmholtz-Russia Joint Research Groups (grant HRJRG-006/07-04-92282-a), and Russian Federation for Basic Research (grants 07-04-91000-AF\_a, 07-04-00172-a and 08-04-00369-a). We cordially thank Prof. Peter Devilee (Leiden University Medical Center, The Netherlands) for critical reading of the manuscript.

*Поступила 12.09.2008*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eyfjord J. E., Bodvarsdottir S. K. Genomic instability and cancer: networks involved in response to DNA damage // *Mutat Res* 2005, № 592. P. 18—28.
2. Oldenburg R. A., Meijers-Heijboer H., Cornelisse C. J., Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? / *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007, № 63. P. 125—149.
3. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome // *Arch Dis Child*. 2000, № 82. P. 400—406.
4. 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.

5. Seemanová E., Jarolim P., Seeman P., Varon R., Digwed 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., Debnick T., Toloczko-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., Ulubina 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., Debnick 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. Leegte 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-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.
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., Pagon 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.