



УДК 591.151:616-056-055.2

СПЕКТР ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА BRCA1 И ГЕНА BRCA2 У ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ОМСКА

Н.Г. Ширлина, В.А. Стасенко, Т.И. Долгих,
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Стасенко Владимир Леонидович – e-mail: vlstasenko@yandex.ru

В работе представлены результаты исследования распространенности ассоциированных с раком молочной железы (РМЖ) полиморфизмов гена BRCA1 и гена BRCA2 среди различных возрастных групп женского населения Омска. Распространенность 185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly (T181G) полиморфизмов гена BRCA1 и 6174delT полиморфизма гена BRCA2, ассоциированных с РМЖ, составила 7%, что согласуется с литературными данными. В общей выборке достоверных признаков преобладания какого-либо полиморфизма не обнаружено.

Ключевые слова: рак молочной железы, эпидемиология, полиморфизм генов, ген BRCA1, ген BRCA2, Омск.

This paper presents the results of a study of prevalence of breast cancer associated with polymorphisms of the gene BRCA1 and BRCA2 gene among different age groups of female population of Omsk. The prevalence of 185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly (T181G) polymorphism of the gene BRCA1 and 6174delT polymorphism in the gene BRCA2, associated with breast cancer was 7%, in agreement with literature data. In the total sample the prevalence of any credible evidence of polymorphism was not found.

Key words: breast cancer, epidemiology, polymorphisms of BRCA1 genes, polymorphisms of BRCA2 genes, Omsk.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых актуальных проблем современной клинической онкологии, поскольку в структуре заболеваемости женского населения этой патологии принадлежит первое место в большинстве экономически развитых стран Европы и Северной Америки.

Факторами возникновения и распространения РМЖ являются:

1) гормональные нарушения: эндогенные (раннее наступление менструации, позднее наступление менопаузы) и экзогенные (операции на яичниках, вызывающих искусственную менопаузу), гормональные влияния, бесплодие, первые роды старше 26 лет, кормление грудью менее 6 месяцев, позднее начало половой жизни (после 25 лет), аборт [1];

2) наличие дополнительных заболеваний и провоцирующих болезнь факторов: мастопатия, травма молочной железы, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, заболевания печени [1];

3) загрязнение окружающей среды: компоненты выхлопных газов автотранспорта, табачный дым, продукты сгорания от промышленных источников, различные химические соединения и контаминаты — полициклические ароматические углеводороды, дезинфектанты, используемые для очистки воды, бензин, бензол, растворители [2, 3];

4) наследственность (наличие генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN и мутаций этих генов с возрастом) [2, 3].

Частота наследственной предрасположенности к раку молочной железы составляет около 25% всех случаев рака молочной железы. Приблизительно 5–10% случаев рака молочной железы вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN. Гены BRCA1 и BRCA2 высоко чувствительны при раке молочной железы, в то время как мутации в CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 характерны для промежуточного риска возникновения рака молочной железы. Объединенные исследования идентифицировали другие общие варианты, связанные с низким риском возникновения рака молочной железы. Тем не менее, более 70% генетической предрасположенности к раку молочной железы остаются необъяснимыми [3, 4].

Распространенность носителей мутации гена BRCA в общем по популяции составляет от 1/800 до 1/1000. Это обуславливает повышение риска развития рака молочной железы на 15–20%. Распространенность мутаций генов BRCA1 или BRCA2 значительно различается у этнических групп в географических регионах. Специфические мутации и рецидивы мутаций в зависимости от популяции были описаны в Исландии, Нидерландах, Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Испании, Канаде, странах Центральной и Восточной Европы и среди потомков евреев, выходцев из Германии [4].

Частота мутаций BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы, изначально не дифференцированных по признаку наследственности либо возраста, в общей массе мала: менее 7% приходится на BRCA1 и 1–3% на BRCA2. Большая распространенность связана со случаями рака молочной железы в семейном анамнезе, молодым возрастом на момент начала заболевания, раком груди у мужчин либо множественностью опухолей (двусторонний рак молочной железы или рак молочной железы и яичников у одного и

того же пациента). По данным, основанным на объединенных случаях, не дифференцированных по признаку наследственности, предполагается, что средний кумулятивный риск развития рака молочной железы у носителей BRCA1 мутации в возрасте 70 лет составил 65% (доверительный интервал (CI) 44–78%). Доложенные оценки для BRCA2 составили 45% (31–56%) [4].

Заболеваемость женского населения России РМЖ за период с 2000 по 2010 г. выросла с 58,05 до 75,05 (на 100 тыс. женского населения) со среднегодовым темпом прироста 2,5%. Стандартизованный показатель вырос с 38,24 в 2000 году до 45,75 в 2010 году. [5].

Смертность женского населения России от РМЖ с 1998 по 2010 г. не изменилась: 17,04 и 16,93, соответственно (стандартизованные показатели на 100 тыс. женского населения) [2, 6].

За период 2003–2009 гг. в Омской области заболеваемость населения РМЖ имела выраженную тенденцию к росту. При этом стандартизованный показатель заболеваемости с 2003 по 2009 г. вырос с 28,3 до 45,1 случаев на 100 тыс. населения (Тпр. = +10,0%; $p < 0,05$) [1, 7]. В 2010 году этот показатель увеличился до 54,61 [2].

Смертность женского населения Омской области от РМЖ снизилась, но остается на стабильно высоком уровне. Стандартизованный показатель в 2004 году составлял 20,2 [8], в 2010 – 16,54 [5].

Цель исследования – изучение распространенности ассоциированных с РМЖ полиморфизмов гена BRCA1 и гена BRCA2 среди различных возрастных групп женского населения Омска.

Задачи:

1. Изучить распространенность 185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly(T181G) полиморфизмов гена BRCA1, ассоциированных с РМЖ, у женского населения Омска.

2. Изучить распространенность полиморфизма 6174delT гена BRCA2, ассоциированного с РМЖ, в женском населении Омска.

Материалы и методы

Исследование проводилось в июне–июле 2011 года среди женского населения Омска в рамках Консорциума по изучению эпидемиологии рака (2011).

Из отобранных случайным образом женщин Омска, давших согласие на участие в исследовании, была сформирована репрезентативная выборка лиц в возрасте от 20 до 79 лет (всего 220 человек; рис. 1).

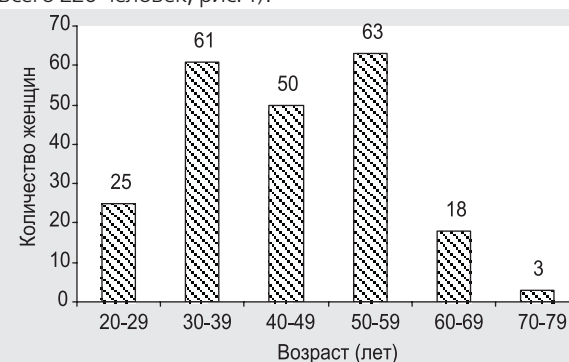


РИС. 1.

Распределение обследованных доноров по возрастным группам (абс.).

Полиморфизмы генов исследованы методом SNP (single nucleotide polymorphism – однонуклеотидные полиморфизмы) на тест-системах «SNP-экспресс» (НПФ «Литех»).

ДНК выделена из лейкоцитов стабилизированной ЭДТА цельной крови реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех») с последующей амплификацией на программируемом термостате Mj Mini («Био-Рад») с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс». Результаты электрофореза визуализированы при УФ-облучении с длиной волны 310 нм в трансиллюминаторе (Gel Doc XR, «Био-Рад») с помощью программы Quantity One.

В соответствии с методикой, полиморфные «мутантные» и нормальные аллели генов BRCA1 и BRCA2 определены на основании интенсивности и сочетания полос ампликонов в «норме» и «патологии», трактуемые как нормальный гомозиготный (N), гетерозиготный (G) и патологический (мутантный) гомозиготный (P) генотипы.

Для проверки статистических гипотез использовались критерий χ^2 , ϕ Фишера при 5% критическом уровне значимости нулевой гипотезы.

Результаты и их обсуждение

У обследованных лиц выявлены различия в распределении мутации 185delAG гена BRCA1 ($p < 0,05$). Нормальная гомозиготная аллель была обнаружена у 98,2% респондентов, в то время как патологическая – у 0,5% (рис. 2). Гетерозиготным генотипом обладали 1,4% обследованных.

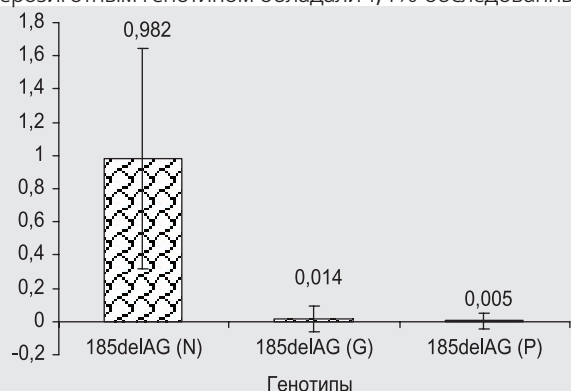


РИС. 2.
Распространенность мутации 185delAG гена BRCA1
(в долях единицы).

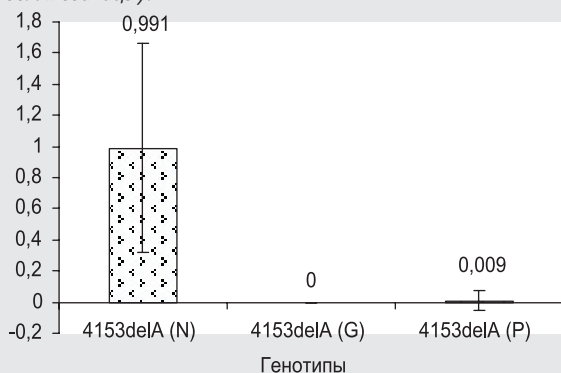


РИС. 3.
Распространенность мутации 4153delA гена BRCA1
(в долях единицы).

У доноров выявлены различия в распределении мутации 4153delA гена BRCA1 ($p < 0,05$), нормальная гомозиготная аллель которой была обнаружена у 99,1% респондентов, а

патологическая – у 0,9% (рис. 3). Гетерозиготный генотип не был выявлен.

У обследованных женщин были выявлены различия в распределении мутации 5382insC гена BRCA1 ($p < 0,05$). Нормальная гомозиготная аллель встречалась у 98,2% респондентов, в то время как патологическая – у 1,4% (рис. 4). Гетерозиготным генотипом обладали 0,5% обследованных.

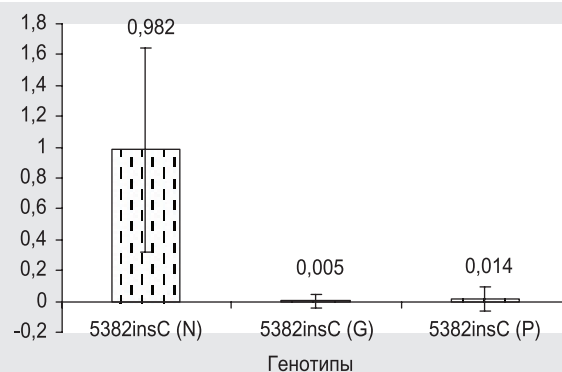


РИС. 4.
Распространенность мутации 5382insC гена BRCA1
(в долях единицы).

У доноров Омска были выявлены различия в распределении мутации Cys61Gly(T181G) гена BRCA1 ($p < 0,05$). Нормальная гомозиготная аллель встречалась у 97,7% респондентов, в то время как патологическая – у 1,4% (рис. 5). Гетерозиготным генотипом обладали 0,9% обследованных.

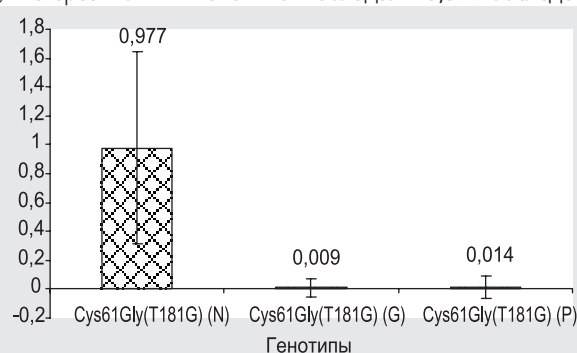


РИС. 5.
Распространенность мутации Cys61Gly(T181G) гена BRCA1
(в долях единицы).

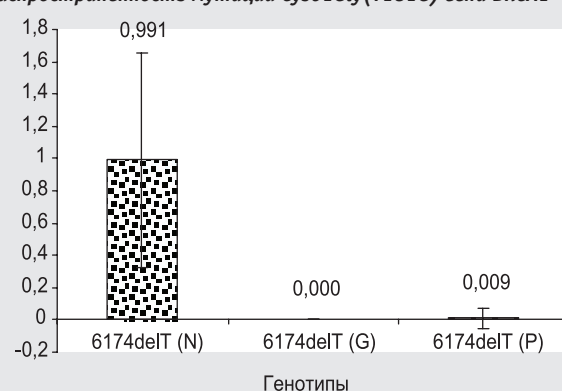


РИС. 6.
Распространенность мутации 6174delT гена BRCA2
(в долях единицы).

(в долях единицы).

У обследованных выявлены различия в распределении мутации 6174delT гена BRCA2 ($p < 0,05$). Нормальная гомозиготная аллель встречалась у 99,1% респондентов, в то время как патологическая – у 0,9% (рис. 6). Гетерозиготный генотип не обнаружен.

В общей выборке не было выявлено преобладание какого-либо полиморфизма ($p > 0,05$).

Выводы

1. Распространенность 185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly(T181G) полиморфизмов гена BRCA1 и 6174delT полиморфизма гена BRCA2, ассоциированных с РМЖ, среди женского населения Омска составила 7% по сумме всех полиморфизмов, что согласуется с литературными данными.

2. Преобладания какого-либо полиморфизма среди обследованных лиц не было выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Эпидемиология рака молочной железы в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 50-55.
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. Москва. 2005. С. 25-30.
3. Заридзе Д.Г. Профилактика рака : Руководство для врачей. Москва. 2009. С. 70-77.
4. Рак молочной железы с наличием BRCA-мутации. 2011. URL: http://www.zdorovieinfo.ru/onko-dozor/stati/rak_molochnoy_zhelezy_s_nalichiem_BRCAmutatsii/ (дата обращения: 14.03.2012)
5. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва. 2012. С. 19.
6. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва. 2010. С. 29.
7. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А. Эпидемиологические проявления рака молочной железы на территории Омской области. Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 201-203.
8. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2004 году. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2004 г. Москва: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. С. 80-88.