

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ СУПРЕССОРАХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА *BRCA1* И *BRCA2* У ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Шкурат Т.П., Батталов Д.В., Касаткина Н.Н., Попова З.Г.,
Машкина Е.В.

Южный федеральный университет

Реферат: Исследовали частоту встречаемости герминальных мутаций *BRCA1 Cys61Gly*; *BRCA1 185delAG*; *BRCA1 5382insC*; *BRCA2 6174del*; *BRCA1 4153delA* у жителей Ростовской области. Гомозигот по данным мутациям не выявлено. Гетерозиготы по герминальным мутациям у здоровых жителей Ростовской области зарегистрированы только по алеллям *BRCA1 4153delA* (0,4%) и *BRCA1 5382insC* (0,8%).

Abstract

We studied the frequency of occurrence of germinal mutations *BRCA1 Cys61Gly*; *BRCA1 185delAG*; *BRCA1 5382insC*; *BRCA2 6174del*; *BRCA1 4153delA* healthy residents of the Rostov region. Homozygotes according mutations have been identified. Heterozygotes for germinal mutations in healthy residents of the Rostov region registered only alleles *BRCA1 4153delA* (0,4%) and *BRCA1 5382insC* (0,8%).

Введение

Гены супрессоры опухолевого роста *BRCA1*, *BRCA2*: участвуют в процессе репарации хромосом в ответ на двойные разрывы ДНК. Мутации в них могут приводить к развитию рака молочной железы, предстательной железы, яичника. *BRCA1* кодирует белок, который вместе с системой RAD51 участвует как в репарации ДНК, так и в регуляции транскрипции.

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* являются причиной около 30-40% семейных случаев рака молочной железы (3-8% всех случаев заболевания) и около 10% всех случаев рака яичников.

Ген *BRCA1* подвергался относительно систематическому анализу, а сведения об эпидемиологии мутаций *BRCA2* в России носят отрывочный характер (Тарасов, В. А., и др, 2005; Имянитов Е. Н., 2010). Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Отличительными чертами мутаций *BRCA2* являются более частое возникновение рака молочной железы у мужчин и меньший риск развития опухолей яичника.

На сегодняшний день известно несколько сотен различных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, связанных с повышением риска рака молочной железы, яичников, предстательной железы, кишки, гортани, кожи и эндометрия. Популяционная частота мутаций в гене *BRCA1* составляет 1 на 800 женщин, причем 85% таких женщин в возрасте до 70 лет имеют рак молочной железы. Большие размеры гена *BRCA1* значительно затрудняют поиск мутаций в его кодирующих частях. Ген состоит из 24 экзонов. Ген *BRCA2* имеет 27 экзонов.

Целью данной работы было изучение частот распространения герминальных мутаций в генах супрессорах опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2* у здоровых жителей Ростовской области.

Материал и методы исследования

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови 244 жителей г. Ростова-на-Дону. Взятие крови проводили из локтевой вены натошак в вакуумные пробирки с ЭДТА. Все участники исследования подписали информированное согласие. ДНК из лейкоцитов цельной крови выделяли с

использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия). Для анализа полиморфизмов соответственно использовали реагенты SNP-экспресс (Литех, Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза с использованием GelDoc (BioRad, США).

Результаты исследований

Результаты анализа частот генотипов и аллелей по мутациям в генах *BRCA1*, *BRCA2* представлены в таблице. Среди женщин, проживающих в Ростове-на-Дону, выявлены единичные случаи наличия мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* в гетерозиготном состоянии.

Таблица

Частоты генотипов (абс., %) и аллелей по мутациям в генах *BRCA1*, *BRCA2* среди женского населения Ростова-на-Дону

Ген, генотип, аллель	Женщины, абс., (%)	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга (P)
<i>BRCA1 185delAG</i>		
<i>AG/AG</i>	243 (100%)	1,0
<i>AG/delAG</i>	0	
<i>BRCA1 5382insC</i>		
<i>C/C</i>	241 (99.2)	0,95
<i>C/insC</i>	2 (0.8)	
<i>BRCA1 Cys61Gly</i>		
<i>Cys/Cys</i>	243 (100%)	1,0
<i>Cys/Gly</i>	0	
<i>BRCA1 4153delA</i>		
<i>A/A</i>	242 (99.6)	0,97

<i>A/delA</i>	1 (0.4)	
<i>BRCA2 6174delT</i>		
<i>T/T</i>	243 (100%)	1,0
<i>T/delT</i>	0	

Как видно из представленных результатов гомозигот по исследуемым мутациям не выявлено у здоровых жителей Ростовской области. Аллели *BRCA2 6174delT*; *BRCA1 Cys61Gly*; *BRCA1 185delAG* не встречались среди здоровых жителей Ростовской области. Гетерозиготы по герминальным мутациям у здоровых жителей Ростовской области зарегистрированы только по аллелям *BRCA1 4153delA* (0,4%) и *BRCA1 5382insC* (0,8%).

Полученные нами данные согласуются с данными о распространении мутантных аллелей генов *BRCA1* и *BRCA2* у славянских народов (Имянитов, 2010). Следует заметить, что подробные работы изучения полиморфизмов генов супрессоров были опубликованы польскими коллективами; они также указывают на незначительный вклад мутаций гена *BRCA2* в этиологию рака молочной железы и рака яичника у славян (Gyrski В., 2000). Среди больных раком молочной железы выявлены наиболее часто встречаемые мутации в Тюменской области, это мутации *5382incC* и *4158A>C*, на их долю приходится более 80% от общего числа мутаций. В меньшей степени встречаются мутации *4153A\delA*, *BRCA1 300 T>G*; *6174delT* (Налётов А. А. и др., 2015).

В последние года накапливаются убедительные данные, об особом отношении к химиотерапии наследственных форм рака молочной железы. У женщин гетерозиготы по гену *BRCA1 5382insC* отмечают исключительно выраженный регресс при лечении цисплатином (Byrski Т , 2010; Имянитов, 2010).

В самом многочисленном исследовании объединяющем 18 регистрационных баз данных из разных стран с 1973 по 2011 показано, что наличие мутаций в гетерозиготном состоянии в генах *BRCA1* и *BRCA2* у мужчин и женщин вызывает различные патологические изменения и доказывают что рак молочной железы возникает с разной частотой у обоих полов, носителей мутаций (Silvestri, V., e.a., 2016).

Благодарности .

Работа выполнена в рамках проектной части внутреннего гранта Южного федерального университета 213.01-2015/003ВГ.

Список использованных источников:

1. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., Mierzwa T., Szwiec M., Wisniowski R., Siolek M., Dent R., Lubinski J., Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1 positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 375- 379
2. Gyrski B., Byrski T., Huzarski T., Jakubowska A., Menkiszak J., Gronwald J., Pluzacska A., Bebenek M., FischerMaliszewska L., Grzybowska E., Narod S.A., Lubicki J. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast ovarian cancer. *Am J Hum Genet*, 2000, 66, 1963-1968.
3. Silvestri, V., Barrowdale, D., Mulligan, A. M., Neuhausen, S. L., Fox, S., Karlan, B. Y., ... & Carter, N. J. (2016). Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Research*, 18(1), 1.
4. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы //Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – №. 4. – С. 258-266.

5. Налётов, А. А., Молокова, О. А., Зырянов, А. В., Фёдоров, Н. М., & Бурханова, Л. А. (2015). Оптимизация диагностики, индивидуализация лечения и диспансерного наблюдения больных с BRCA-обусловленными формами РМЖ// Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17. – №. 3.

6. Тарасов, В. А., Асланян, М. М., Цырендоржиева, Е. С., Гарькавцева, Р. Ф., Любченко, Л. Н., Алтухов, Ю. П., & Мельник, В. А. (2005). Популяционно-генетический анализ связи полиморфизмов генов BRCA1 и P53 с развитием спорадического рака молочной железы. *Генетика*, 41(8), 1115-1124.