

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва,  
Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань.  
Казанский (Приволжский) федеральный университет, г.Казань  
RIKEN, г.Иокогама, Япония.

# Фенотипические особенности наследственных синдромов рака молочной железы и яичников среди татарского этноса

Дружков Максим Олегович  
Врач-онколог, кандидат медицинских наук

Бровкина О.И.1, Гордиев М.Г.2, Шигапова Л.Х.3, Дружков М.О.2, Шагимарданова Е.И.3,  
Еникеев Р.Ф.2, Ходырев Д.С.1, Гусев О.А.3,4, Никитин А.Г.1

# Актуальность проблемы

Наиболее значимые гены, участвующие в развитии рака молочной железы:

BRCA1, BRCA2, ATM, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK12, BRIP1, PPP2R2A, BARD1, XRCC3, APC, CDH1,

Репарация двухцепочечных разрывов имеет огромное значение для поддержания стабильности генома. Нарушение функциональной активности белков, участвующих в гомологичной рекомбинации ДНК, приводит к риску развития рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) .

В механизмах гомологичной рекомбинации задействован ряд генов: MUTYH, из которых ключевую роль играют BRCA1 и BRCA2 [2].

# Риск развития рака в течение жизни при наличии мутаций BRCA1 BRCA2

Рак	Мутация	Кумулятивный риск в течение жизни	Кумулятивный риск в популяции
Рак молочной железы	<i>BRCA1</i>	60–80%	10%
	<i>BRCA2</i>	55–80%	
Рак яичников	<i>BRCA1</i>	40–50%	1%
	<i>BRCA2</i>	10–20%	

- В настоящее время в мире известно более 3000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону. Особенность спектра мутаций в России заключается в преобладании пяти частых мутаций (5382insC, C61G, 185delAG, 4154delA, 2080delA), которые охватывают до 90% всего спектра.
- С наибольшей частотой у женщин, проживающих в достаточно отдаленных друг от друга регионах России, встречается одна из этих мутаций — 5382insC в экзоне 20 гена BRCA1 (от 68 до 90%). Помимо BRCA1 5382insC, у российских пациентов РМЖ и РЯ наблюдается относительно частая встречаемость мутаций BRCA1 4154delA и BRCA1 185delAG, но почти вся информация, полученная в отношении наследственного РМЖ и РЯ в России, относится к женщинам славянского происхождения.
- Есть основание полагать, что представительницы других этнических групп, населяющих РФ, имеют отличный от славян спектр мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, и принятые диагностические процедуры по поиску только распространенных в славянской популяции мутаций могут привести к большому числу ложноотрицательных результатов. Так, в выборке пациентов с диагнозом РМЖ в Республике Башкортостан мутация 5382insC BRCA1 встречается с частотой не более 4%.
- Таким образом, основной задачей данной работы было выявление особенностей распределения частот встречаемости мутаций генов BRCA1 и BRCA2 среди татарских женщин.

# Этноспецифические мутации

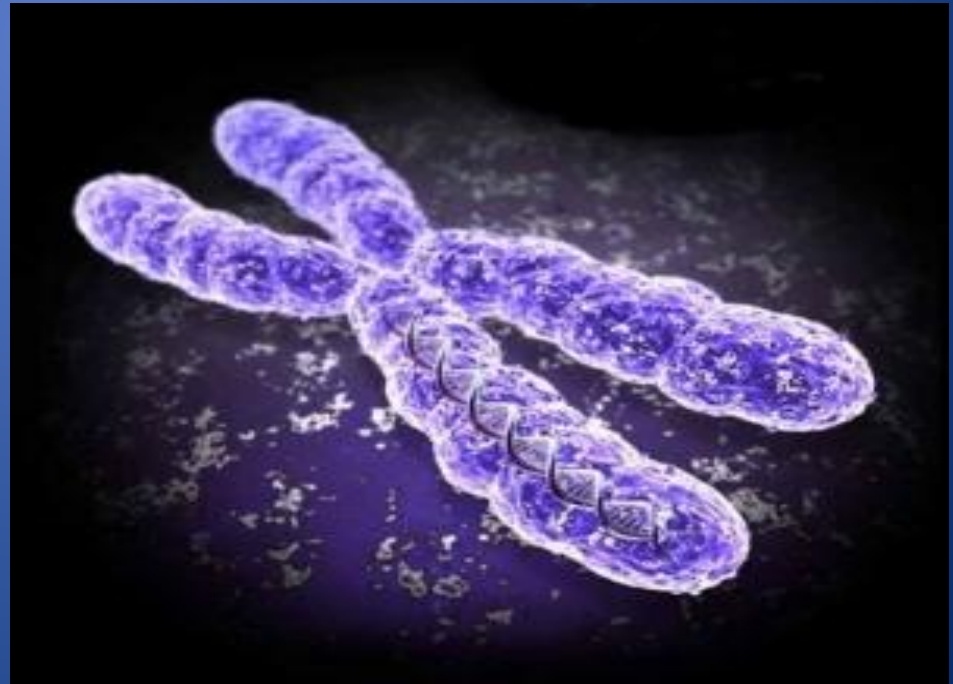
Мутации в генах *BRCA1/2* в разных популяциях Европы [36]

Популяция	Ген <i>BRCA1</i>	Ген <i>BRCA2</i>	Ген <i>BRCA1/2</i>
Евреи ашкенази	185delAG 5382insC	6174delT	98–99% мутаций в генах <i>BRCA1/2</i>
Исландия		999del5	Наибольшее количество мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> , 7,9% при раке яичников
Россия	5382insC 185delAG C61G 4154delA 2080delA 2080insA		Основное количество в гене <i>BRCA1</i> , 94%
Польша	5382insC C61G 4154delA		80% мутаций в гене <i>BRCA1/2</i>
Германия	5382insC C61G Del ex 17		66% мутаций в гене <i>BRCA1</i>
Венгрия	5382insC C61G 185delAG	9326insA 6174delT	80% мутаций в гене <i>BRCA1</i> и 50% – в гене <i>BRCA2</i>
Норвегия	1675delA 1135insA 816delGT 3347delAG		68% из всех мутаций в гене <i>BRCA1</i> являются 1675delA и 1135insA
Финляндия	IVS11 3A>G C4446T	9345 1G>A C7708T T8555G 3604delTT	84% мутаций в генах <i>BRCA1/2</i>

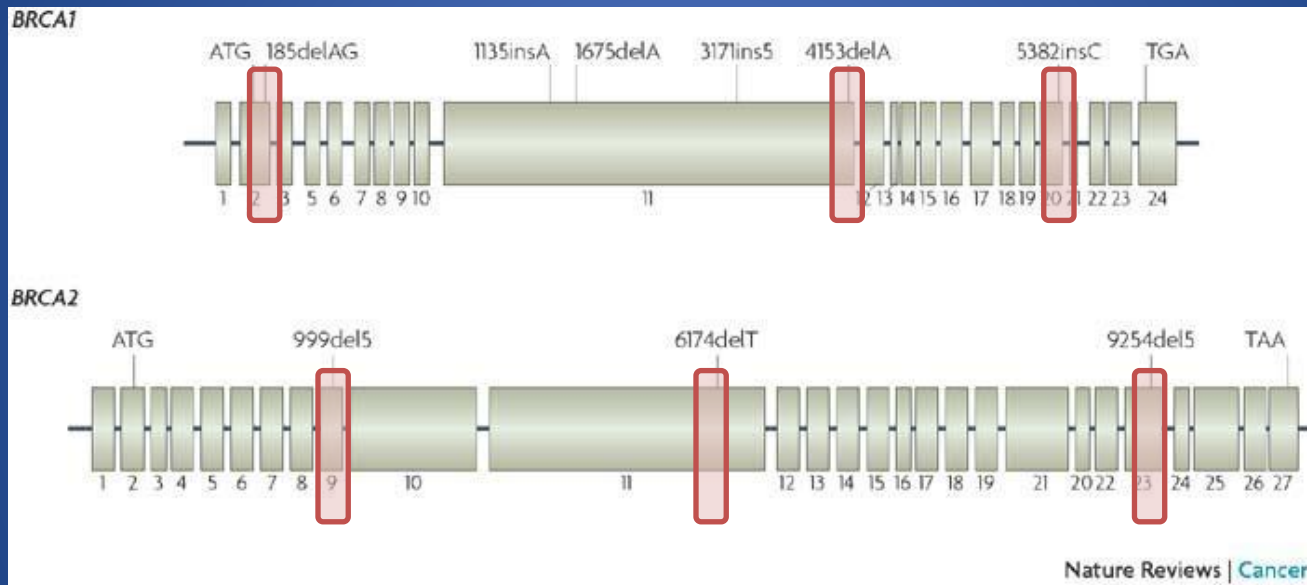


# Данные РКОД МЗ РТ

- - Обследовано порядка 280 женщин с отягощенным анамнезом на предмет самых распространенных мутаций в гене BRCA;
- - из них изученные мутаций встретились в 4 % (8 женщин), что крайне мало.(стандартная ПЦР панель - 5382ins, 4153delA, T300G, 185delAG )

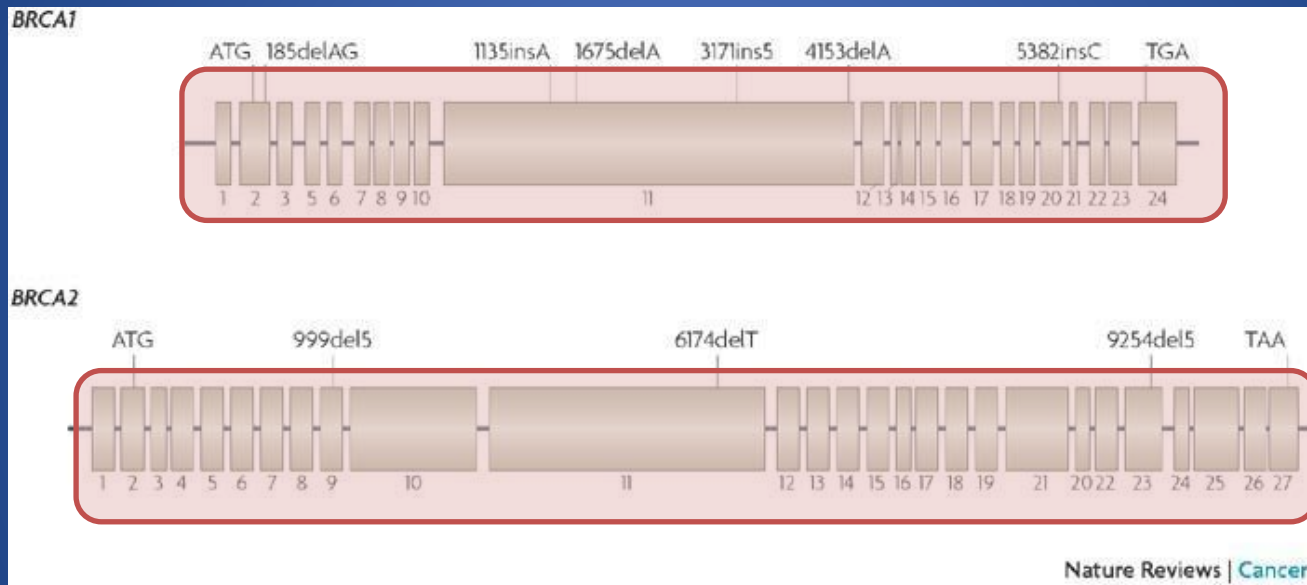


# ПЦР-анализ частых мутаций



- Диагностируются 4-10 частых мутаций из более чем 3000 описанных патогенных в базах данных

# Полногеномное секвенирование



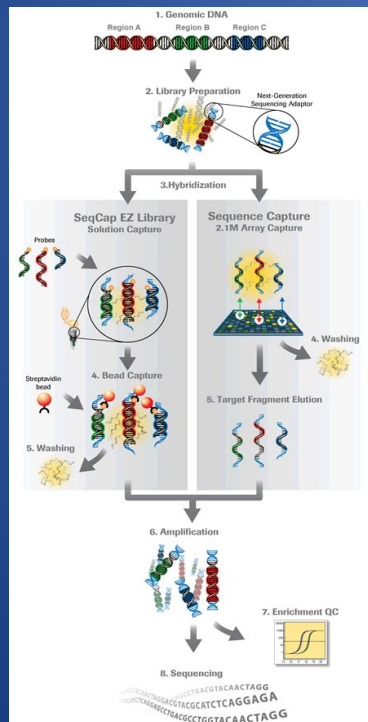
- Диагностируются все мутации в генах BRCA1/BRCA2



# Совместное исследование РКОД+ КФУ

(Анализ 56 образцов крови у пациенток с наследственным РМЖ)

Roche Nimblegen



MiSeq



Полученные результаты секвенирования 56 образцов пациенток с наследственным РМЖ можно разделить на две группы. К первой группе (описанных в литературе патогенных мутаций) можно отнести выявление 6 мутаций в гене BRCA1 и 5 в гене BRCA2 (таблица 1).

Ген	Координата	Транскрипт:кДНК	Белок	Количество
<i>BRCA2</i>	chr13:32900279	NM_000059.3:c.468dup	p.Lys157*	1
<i>BRCA1</i>	chr17:41215382	NM_007294.3:c.5161C>T	p.Gln1721*	2
<i>BRCA1</i>	chr17:41209079	NM_007300.3:c.5329dup	p.Gln1777Profs*74	2
<i>BRCA1</i>	chr17:41258504	NM_007294.3:c.181T>G	p.Cys61Gly	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32907409	NM_000059.3:c.1796_1800del	p.Ser599*	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32968950	NM_000059.3:c.9381G>A	p.Trp3127*	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32968836	NM_000059.3:c.9269del	p.Phe3090Serfs*14	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32906576	NM_000059.3:c.965_966dup	p.Val323Lysfs*2	1

Ко второй группе предположительно патогенных мутаций по данным компьютерного анализа можно отнести 5 мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (таблица 2).

Ген	Координата	Транскрипт:кДНК	Белок	Количество
<i>BRCA2</i>	chr13:32912181	NM_000059.3:c.3689C>T	p.Ser1230Phe	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32930673	NM_000059.3:c.7544C>T	p.Thr2515Ile	1
<i>BRCA1</i>	chr17:41223048	NM_007294.3:c.4883T>C	p.Met1628Thr	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32972745	NM_000059.3:c.10095_10096insT	p.Ser3366*	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32913562	NM_000059.3:c.5070A>C	p.Lys1690Asn	1

# Диагностические шаги по интерпретации данных



(\* NOTE: A classification number and classification system used, eg. Class 3 from Plon or IAR. However, in final report to clinician it is recommended to avoid a classification number since different systems may be used in different labs, therefore terms like: neutral, likely neutral, VUS, likely pathogenic, pathogenic should be used instead to avoid misunderstanding. Not all classes are reported (3,4,5)



# Данные РКОД МЗ РТ

## Больная Ш

### Возраст 34года

- Отягощенный наследственный анамнез
- 30.09.2008 – Мастэктомия Дз:Рак молочной железы, pT2N2M0
- Гистология - инфильтрирующая протоковая карцинома молочной железы, высокой степени злокачественности, в 7 л.у мтс са. ИДО Эр0, Пр0, HER2/neu-, Ki67 =80%
- ПЦР панель - мутаций *300T>G*, *2080delA*, *185delAG*, *3875delGTCT*, *3819delGTAAA*, *5382ins,C* *4153delA* не обнаружено
- ПХТ ФАС 6 курсов, ДЛТ СОД 42 Гр
- КТ ОГК 01.09.2009 МТС в л.у средостения
- ПХТ 4курса ТАС со слабopоложительной динамикой
- 20.12.2009 NGS с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche») выявлена мутация в гене BRCA1
- ХТ 6 циклами химиотерапии паклитакселом + препарат платины. Ремиссия до 2015
- 12.11.2015 MRI: MTS in cerebri,



# Выводы!

- ! Используя классическую стандартную ПЦР панель, мы бы обнаружили из 8 мутаций только одну !!!!!
- Подтвердилось, что татарской популяции не подходит классическая панель мутации BRCA (в перспективе возможна универсальная панель)
- Необходима дальнейшая работа в этом направлении
- Другие гены репарации (CHEK1, CHEK2, FANCI, FANCL, CDK12 и др.) могут представлять исключительный клинический интерес!

# ВЫВОДЫ

- В результате проведенного NGS анализа 56 пациенток с наследственных РМЖ татарской национальности было выявлено 16 мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* (28%). Использование только коммерческих ПЦР наборов для определения мутаций в генах *BRCA1, BRCA2* у татарских пациенток приводит к большому количеству ложноотрицательных результатов, поэтому при отсутствии мутаций по результатам ПЦР-анализа рекомендуется проводить для данных пациенток анализ с помощью NGS.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ