Наследственные опухолевые синдромы

Е.Н. Имянитов

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
С.-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

С.-Петербург

Наследственные опухолевые синдромы

- Около 30 разновидностей
- Фенокопии (один и тот же синдром может вызываться разными генами)

Наследственные опухолевые синдромы

- (Фатальная) предрасположенность к <u>определённым</u> разновидностям рака
- Самое частое наследственное заболевание (1-2% популяции)
- 10% опухолей молочной железы, 20% карцином яичника, 3% новообразований толстой кишки и эндометрия, …

«Классический» механизм: инактивация оставшегося аллеля

Гаплонедостаточность: эффект снижения «дозы» гена

LOH

- CHEK2: 3/18 (17%)
- BLM: 0/10 (0%)
- NBS1: 1/4 (25%)

Клинические характеристики наследственных опухолей

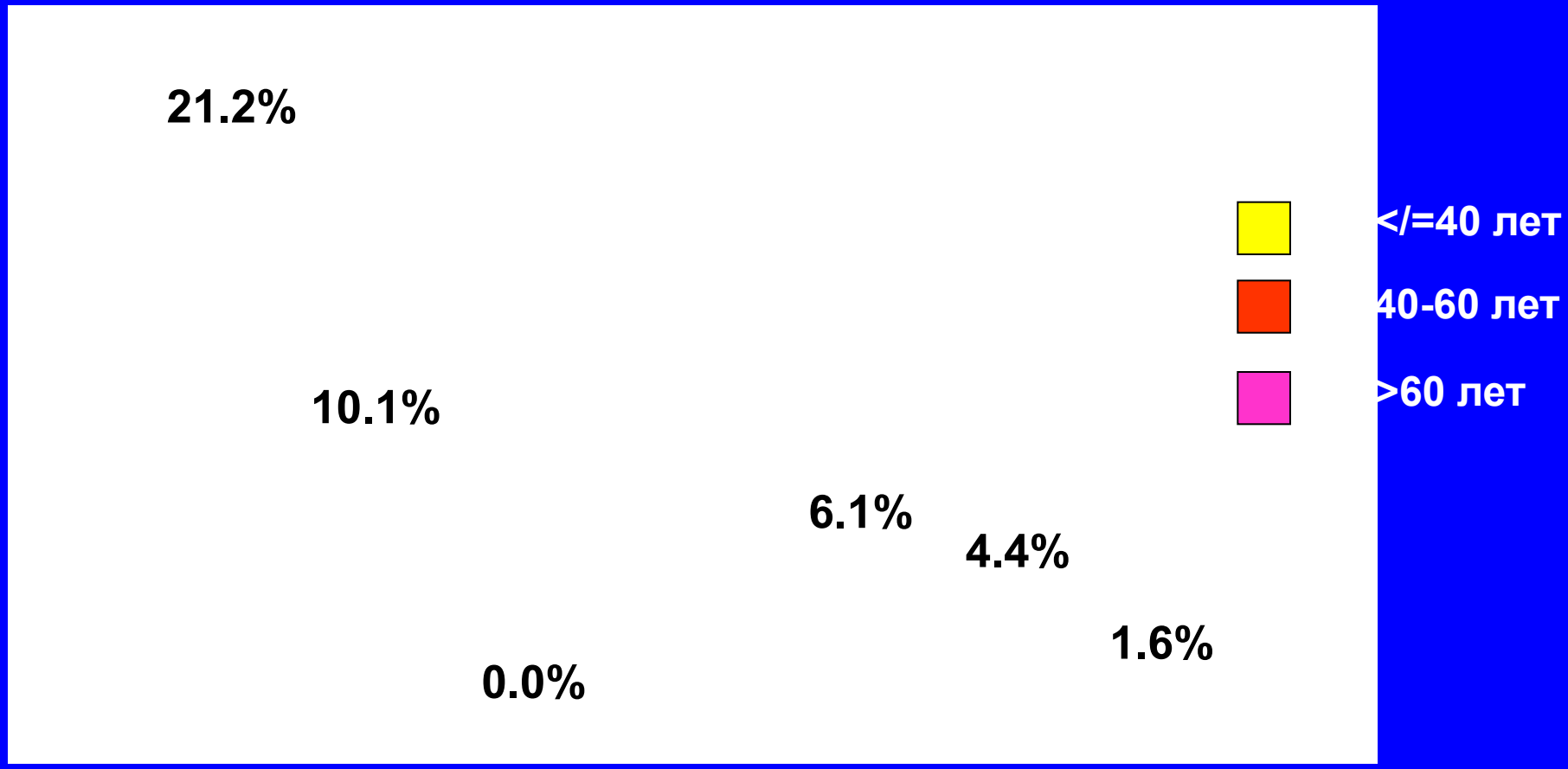
- НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНАМНЕЗ
- МОЛОДОЙ ВОЗРАСТ
- ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

- Особенности гистологического строения и молекулярного фенотипа

BRCA1 5382insC и семейный анамнез (РМЖ или РЯ у матери или сестры)

билатеральный РМЖ монолатеральный РМЖ

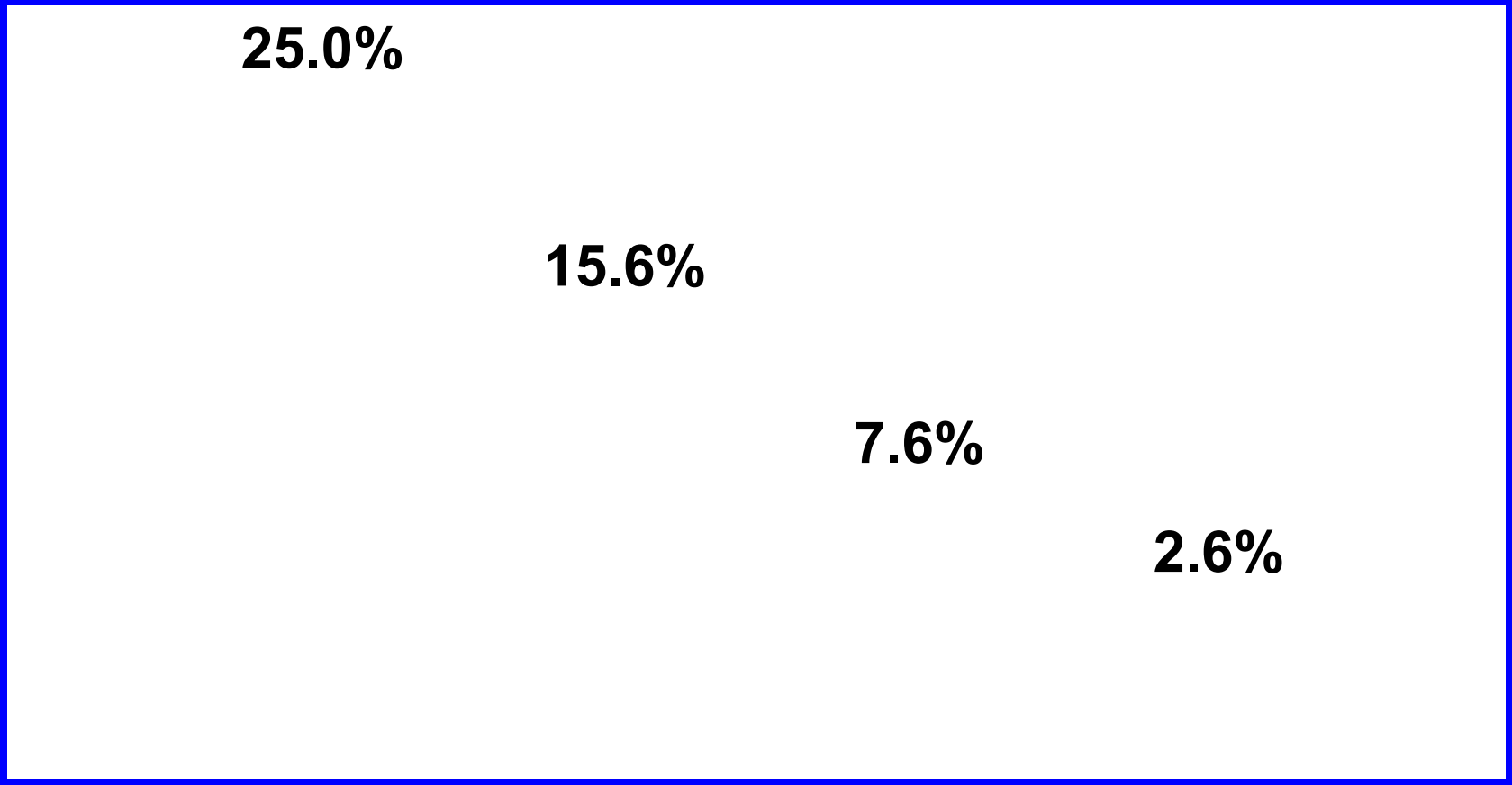
BRCA1 5382insC и возраст пациенток



билатеральный РМЖ

монолатеральный РМЖ

Количество клинических признаков семейного РМЖ и вероятность обнаружения BRCA1 5382insC мутации



3 признака 2 признака 1 признак нет признаков

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

- ПАЦИЕНТЫ: РИСК ВТОРОЙ ОПУХОЛИ, МОДИФИКАЦИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ЗДОРОВЫЕ РОДСТВЕННИКИ ПАЦИЕНТОВ: РИСК ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Риск у носителей мутаций

- 80-90% для большинства генов, открытых в ходе анализа «раковых семей»
- 50-70% при популяционном анализе
- Роль (генетических) модификаторов

GPRC5A c.183delG [p.Arg61fs]: модификатор пенетрантности BRCA1

- *GPRC5A:* orphan G protein-coupled receptor

Координированная экспрессия *GPRC5A* и *BRCA1*

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

- ПАЦИЕНТЫ: РИСК ВТОРОЙ ОПУХОЛИ, МОДИФИКАЦИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ЗДОРОВЫЕ РОДСТВЕННИКИ ПАЦИЕНТОВ: РИСК ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РМЖ / РЯ

- 5-10% ВСЕХ ПАЦИЕНТОК с РМЖ, 10-15% ПАЦИЕНТОК с РЯ

- Гены BRCA1, BRCA2: пенетрантность > 85% (фатальные!)

- Некоторые другие (новые) гены; все – репарация (двунитевых повреждений) ДНК

BRCA1-ассоциированные опухоли

- В организме: инактивация одного аллеля BRCA1
- В опухоли: инактивация обоих аллелей BRCA1
- Чувствительность к препаратам платины
- Резистентность к «золотому стандарту» лечения РМЖ – таксанам
- PARP-ингибиторы

BRCA1+ АТ-резистентный РМЖ: уникальная чувствительность к цисплатину!

Moiseyenko et al., 2010

- Рак желудка является частью BRCA1-ассоциированного синдрома
- Врождённая или соматическая утрата BRCA1 ассоциирована с чувствительностью к препаратам платины

Риск у родственников

Риск у родственников

Этнические аспекты: *BRCA1 5382insC*

~0.1% в популяции
3.7% у больных РМЖ
10% у больных РМЖ «высокого риска»
10-15% у больных РЯ

BRCA1 5382insC

- 70-80% мутаций BRCA1
- Только у славян
- Выполнение полного BRCA1/BRCA2-теста увеличивает стоимость анализа в 10-40 раз!

1 мутация vs. полный BRCA1/BRCA2 тест

- Количество признаков наследственного рака
- Национальность
- Клиническая мотивация

Этические аспекты

- Проблема преувеличена…
- Риск ущемления прав носителей мутаций?
- Кто может / должен информировать родственников?

- Необратимость профилактических операций

- Массивное параллельное секвенирование (massive parallel sequencing)
- Секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS)
- Глубокое секвенирование (deep sequencing)

Секвенирование нового поколения

Yoshida K, et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43:110-5.

Next generation sequencing (NGS)

- Многократные «прочтения» случайных фрагментов ДНК, затем сборка посредством биоинформатического анализа
- Возможно «прочтение» индивидуального генома в течение нескольких дней
- Через 3-5 лет станет рутинным методом обследования новорожденных (скрининг наследственных заболеваний)
- Наиболее значимое событие в биомедицине после изобретения ПЦР в 1984 г.?
- Очень сложная методика, пока нельзя применять в рутинной клинической практике

BLM: новый ген наследственного рака молочной железы

BLM Q548X

- Bloom syndrome
- Ген репарации ДНК
- Гомозиготы: низкий рост, гиперчувствительность кожи к УФ, нарушения фертильности, предрасположенность к раку
- Гетерозиготы: риск РМЖ

Синдром Блума

BLM Q548X

- “Founder” мутация в России
- Частота в популяции: 0.2-0.3%
- РМЖ: >1%
- Увеличение риска РМЖ в ~6 раз
- Уже есть независимое подтверждение [Thompson et al., 2012; Prokofyeva et al., 2013]

Неоадъювантная терапия РМЖ

«Эффект основателя» в России

- Относительная генетическая гомогенность славянского населения России
- Подтверждается исследованиями мутаций в генах наследственного РМЖ (BRCA1, CHEK2, NBS1, BLM)
- Обоснование целесообразности полноэкзомного секвенирования

Полноэкзомное секвенирование пациенток с билатеральным и/или наследственным РМЖ

- Анализ всех кодирующих последовательностей генома
- 15-20 уникальных белок-инактивирущих мутаций на геном
- Преимущества анализа founder-популяций: «повторяющийся» характер значимых мутаций

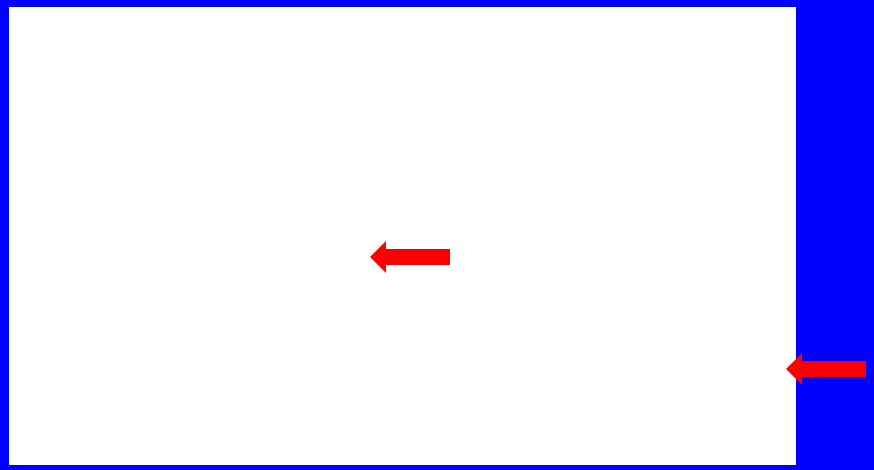
Рак толстой кишки

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)

- Термин: «Наследственный неполипозный рак толстой кишки»
- Рак толстой кишки (РТК) и эндометрия (РЭ)
- 2-3% РТК (~15% РТК < 50 лет)
- 2-3% РЭ

Микросателлитная нестабильность

MSI: microsatellite instability
MSI-H: high level microsatellite instability
RER+: replication error phenotype



- Микросателлиты – повторяющиеся (ди)нуклеотиды (…AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA…; …CACACACA…; …TATATATATATA…; …GCGCGCG…)
- «Система репарации неспаренных оснований ДНК» (mismatch repair - MMR)
- Дефект mismatch repair - MMR

Тест на микросателлитную нестабильность

- Тактика послеоперационного лечения
- Очень молодые пациенты (<45 лет) и/или наследственным анамнезом (HNPCC ?) - BRAF wt
- Пожилые пациенты (> 75 лет) - часто BRAF V600E
- Собственные данные: частота истинной MSI-H составляет всего 1.5%, из них только 0.5% приходится на наследственный РТК

Наследственный неполипозный РТК в России (HNPCC, Lynch syndrome)

- Низкая частота (< 0.5%)
- Мутации MLH1, MSH2: 7/14 (50%) MSI-H, BRAF wt, hereditary/young-onset РТК
- MLH1: p.I637LfsX6 (c.1909delA), p.R659X (c.1975 C>T), p.A681T (c.2041G>A), p.R226L (c.677G>T) - 2 случая (“founder”?!)
- MSH2: p.N139fsX (c.415_416delAA), p.A636P (c.1906 G>C), p.E878fsX3 (c.2633_2634delAG)
- В отличие от РМЖ, нет выраженного founder-эффекта

Мониторинг лиц с наследственной предрасположенностью к РТК/РЭ

- Колоноскопия 1 раз в 1-3 года с 20-25 лет
- Полное удаление толстой кишки при обнаружении первой опухоли
- УЗИ органов малого таза у женщин, с 30 лет, ежегодно
- Аспирационная биопсия эндометрия, с 30 лет, ежегодно

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки

- Множественные полипы
- Гены APC, MYH
- Колоноскопия с 10-15 лет
- Профилактическая операция (удаление толстой кишки) при появлении первых полипов
- Целекоксиб (Целебрекс) – ингибитор COX2 - снижает скорость образования полипов; но должен приниматься в высоких дозах, есть побочные эффекты

Наследственный рак щитовидной железы

Наследственный РЩЖ

- Медуллярный
- Онкоген RET
- В России ~500 (потенциальных) пациентов
- Профилактические операции!!!
- Vandetanib (Zactima)

Мутации в онкогене RET

Кодон	Риск	Возраст для профилактической тиреоидэктомии
918	Очень высокий	6-12 месяцев
609, 611, 612, 620, 630, 634	Высокий	до 5 лет
768, 790, 791, 804, 891	Умеренный	5-10 лет

Wells et al., 2010

Молекулярная генетика

А.П. Соколенко
А.Г. Иевлева
Е.В. Преображенская
Н.В. Митюшкина
Е.Н. Суспицын
Е.Ш. Кулигина
Т.В. Городнова
Г.А. Янус
С.Н. Абышева
О.А. Зайцева
О.С. Яцук
А.В. Того
К.П. Хансон
Е.Н. Имянитов

Морфология

А.О. Иванцов
К.В. Шелехова
Д.Е. Мацко
К.М. Пожарисский

Колопроктология

А.Н. Корнилов

Маммология

Д.А. Воскресенский
Е.М. Бит-Сава
А.А. Бессонов
Т.Ю. Семиглазова
В.Ф. Семиглазов

Гинекология

О.С. Лобейко
Н.Ю. Крылова
Т.В. Городнова
С.Я. Максимов

Торакальная хирургия

С.А. Раджабова
Е.В. Левченко

Терапия

С.А. Проценко
А.В. Новик
Н.М. Волков
Ф.В. Моисеенко
В.А. Чубенко
В.М. Моисеенко