

УДК 618.19-002.2

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.А. Семетей, Э.К. Макимбетов

Изучена экспрессия генов BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы. Отмечено, что среди многообразия генов, мутации в которых являются причинными для возникновения рака молочной железы, гены BRCA1 и BRCA2 обладают наибольшей чувствительностью.

Ключевые слова: рак молочной железы; генетические маркеры; полиморфизм генов; гены BRCA1 и BRCA2; базально-подобный рак молочной железы.

EXPRESSION OF BRCA1 AND BRCA2 GENES IN BREAST CANCER

К.А. Semetey, E.K. Makimbetov

This article is dedicated to investigation of the expression of BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer. Actually, in variety of genes, the mutations in which are causal for occurrence of breast cancer, genes BRCA1 and BRCA2 have the higher sensitivity.

Keywords: breast cancer; genetic markers; gene polymorphism; BRCA1 BRCA2; basal-like breast cancer.

Введение. Рак молочной железы (PMЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. Это чрезвычайно гетерогенная опухоль, различающаяся по своим морфологическим, биологическим и генетическим свойствам. Известно, что частота наследственной предрасположенности к раку молочной железы составляет около 25 % всех случаев PMЖ. Приблизительно 5–10 % случаев PMЖ и рака яичников (РЯ) вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN. Гены BRCA1 и BRCA2 высокочувствительны при раке молочной железы, в то время как мутации в CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 характерны для промежуточного риска возникновения рака молочной железы. Большинство случаев BRCA1-ассоциированного PMЖ по молекулярным характеристикам относятся к базально-подобному подтипу. Этот подтип встречается в большинстве случаев PMЖ с тройным негативным фенотипом (т. е. с отсутствием рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2) [1].

Целью настоящего исследования является изучение экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели этого исследования, был проведен обзор литературы о наследственной предрасположенности к развитию PMЖ, полиморфизме генов при PMЖ, в частности экспрессии генов BRCA1

и BRCA2; систематический поиск в базе данных PUBMED в период с 2003 г. по декабрь 2015 г., с использованием следующих ключевых слов: рак молочной железы, гены BRCA1 и BRCA2, базально-подобный рак молочной железы, генетические маркеры, полиморфизм генов при раке молочной железы.

Результаты исследования. Частота наследственной предрасположенности к PMЖ составляет около 25 % всех случаев PMЖ. Приблизительно 5–10 % случаев PMЖ и РЯ вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN. Гены BRCA1 и BRCA2 высокочувствительны при PMЖ, в то время как мутации в CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 характерны для промежуточного риска возникновения PMЖ [2–4]. У женщин с наличием мутации гена BRCA1 риск развития PMЖ на протяжении жизни составляет 50–80 %, рака во второй молочной железе – 40–60 %, риск развития РЯ – 15–45 %. Женщины с мутацией гена BRCA2 имеют риск развития PMЖ на протяжении жизни 50–85 % и РЯ – 10–20 %. У мужчин с мутацией гена BRCA2 риск развития PMЖ на протяжении жизни составляет 6 %, что в 150–200 раз выше, чем в обычной популяции [5, 6].

Распространенность носителей мутации гена BRCA в общей популяции составляет от 1/800 до 1/1000. Это обуславливает повышение риска развития PMЖ на 15–20 %. Распространенность

мутаций генов BRCA1 или BRCA2 значительно различается у этнических групп в географических регионах [5–7].

Частота мутаций BRCA1 и BRCA2 у больных РМЖ и РЯ, изначально не дифференцированных по признаку наследственности либо возраста, в общей массе мала: < 1–7 % приходится на долю BRCA1 и 1–3 % – на долю BRCA2. Большая распространенность связана со случаями РМЖ и РЯ 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). Повышенный риск развития рака груди у мужчин отмечен при мутациях обоих генов, главным образом BRCA2 (6 %) [6]. Установлено, что риск возникновения РМЖ у женщины в течение жизни составляет в среднем 1/8, или 12 %, при этом в 5–10 % случаев развитие рака обусловлено генетическими причинами. Современные исследования выявили популяцию женщин с мутациями BRCA1 или BRCA2, у которых кумулятивный риск возникновения РМЖ в течение их жизни составляет от 50 до 85 %, при этом у половины он манифестирует в возрасте до 50 лет и у многих женщин – до 35 лет [7–10].

Открытие генов BRCA1 и BRCA2, является одним из значительных достижений в молекулярно-генетических исследованиях РМЖ и РЯ. Наследственные мутации генов BRCA1 и BRCA2 обуславливают от 56 до 80 % риска развития РМЖ на протяжении всей жизни (в возрасте до 70 лет), а также от 10 до 30 % риска развития РЯ, рака желудка и рака толстой кишки. Герминальная мутация 1100delC в 10 экзоне гена CHEK2 впервые была найдена в семьях с синдромом Ли – Фраумени. В нескольких исследованиях показано, что этот вариант ассоциирован с предрасположенностью к РМЖ у женщин и раку предстательной железы у мужчин [9–11].

Мутации генов BRCA1 встречаются в 1,5–2 раза чаще, чем BRCA2. Вероятность мутаций BRCA выше, если РМЖ выявляется в молодом возрасте, имеется двухстороннее поражение молочных желез или если РЯ был диагностирован у самой пациентки или ее ближайших родственников. Пациенты с синдромом Ашкенази и мужчины с диагнозом РМЖ, а также их родственники имеют высокую вероятность являться носителями дефектного гена BRCA1. Считается, что примерно 1 из 833 женщин и менее чем 5 % больных РМЖ имеют мутацию гена BRCA1 [10–12].

В таблице 1 показаны вероятности наличия мутации генов BRCA в зависимости от заболевания.

Таблица 1 – Вероятность мутаций BRCA [10]

Заболевание	Вероятность мутации
РМЖ до 30 лет	30 %
РМЖ до 40 лет	10–20 %
РМЖ и синдром Ашкенази	30 %
РМЖ и РЯ	80 %, преимущественно BRCA1
РМЖ и рак другой локализации (не РЯ)	25 %
РМЖ у мужчин	90 %, преимущественно BRCA2

Две трети случаев РМЖ с наличием мутации гена BRCA1 и половина случаев РМЖ с мутацией гена BRCA2 возникают у женщин моложе 50 лет. Для РМЖ с мутацией гена BRCA1 характерны инфильтративно-протоковый вариант морфологического строения, низкая степень дифференцировки опухоли, анеуплоидность с высокой фракцией роста, наличие p53, отсутствие рецепторов эстрогенов и экспрессии HER2. Считается, что наличие мутации BRCA является неблагоприятным прогностическим признаком при РМЖ. РЯ-ассоциированный с мутацией BRCA развивается позже, чем РМЖ (старше 40 лет). Для него характерны низкая степень дифференцировки, папиллярная серозная или эндометриоидная аденокарцинома, а также мутация гена p53. В противоположность РМЖ предполагается, что BRCA-связанный РЯ имеет более благоприятное течение [13–15].

Ген BRCA1 содержит 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона, а соответствующий белок состоит из 1863 аминокислот и играет исключительно важную роль в поддержании целостности генома. Ген BRCA2 включает 26 экзонов и кодирует белок из 2329 аминокислот так же, как и продукт гена BRCA1, участвующий в регуляции транскрипции, репарации и гомологичной рекомбинации ДНК. Полагают также, что гены BRCA1/2 являются супрессорами клеточной пролиферации [6, 7, 14]. Существует свыше 300 различных вариантов мутаций генов BRCA 1/2. Наиболее распространенной мутацией гена BRCA1 в странах Восточной Европы, включая и Россию, является мутация 5382 insC в экзоне 20. Частота этой мутации в генетически отягощенных семьях составляет от 10 до 63 %. Как показало исследование, выполненное в ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», в 78,6 % случаев наследственный РМЖ ассоциирован с мутацией 5382 insC в экзоне 20 гена BRCA1 [6, 9, 11, 15].

Из вышеизложенного следует, что мутации генов BRCA1 и BRCA2 среди больных РМЖ встречаются довольно часто. Считается, что

наличие мутации BRCA является неблагоприятным прогностическим признаком при РМЖ, поскольку часто ассоциируется с развитием агрессивных форм РМЖ, таких как базально-подобный подтип и тройной негативный РМЖ, а также наряду с этим влияет на возникновение опухолей других локализаций, например, рака яичников. Однако возможно именно воздействие на эти гены может стать новым методом лечения этой категории больных.

Литература

1. *Lisa A. Carey*. Таргетная терапия? Препараты платины в лечении рака молочной железы, связанного с нарушением функции гена BRCA1 / *Carey Lisa A.* // *Journal of clinical oncology*. 2010. Т. 4. № 2. V. 2. С. 95–96.
2. *Тюляндин С.А.* Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению больных раком молочной железы с наличием BRCA-мутации / *С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова*. М., 2010. V. 5. С. 28–31.
3. *Fackental J.D.* Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations / *J.D. Fackental, O.I. Olopade* // *Nat Rev Cancer*. 2007. V. 7. P. 937–948.
4. *Ford D.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / *D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton* // *The Breast Cancer Linkage Consortium*. 1998. V. 62. P. 676–689.
5. *Лушников А.А.* ММТV и канцерогенез молочных желез у человека / *А.А. Лушников* // *Молекулярная медицина*. 2007. V. 5. С. 19–26.
6. *Любченко Л.Н.* Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы / *Л.Н. Любченко, С.М. Портной, Н.И. Поспехова* // *Молекулярная медицина*. 2007. № 1. V. 5. С. 15–20.
7. *Turner N.* Hallmarks of ‘BRCAness’ in sporadic cancers / *N. Turner, A. Tutt, A. Ashworth* // *Nat Rev Cancer*. 2004. V. 4. P. 814–819.
8. *Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O. et al.* Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer // *J Natl. Cancer. Cancer Inst.* 2003. V. 95. P. 1482–1485.
9. *Foulkes W.D., Brunet J.S., Stefansson I.M. et al.* The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high / p27 low / p53+glomeruloi- microvascularproliferation + phenotype of BRCA1-related breast cancer // *Cancer Res.* V. 64. P. 830–835.
10. *Наседкина Т.В.* Микрочипы в диагностике онкологических заболеваний / *Т.В. Наседкина* // *X Российский онкологический конгресс*. М. 2006. V. 2. С. 1–2.
11. *Weber B.L.* Update on BRCA1 and BRCA2: Molecular biology and genetics. Abstracts and Proceedings from ECCO 10 // Sept 12–16, 1999. Vienna, Austria. Abstract 873.
12. *Robson M.* Clinical management of the BRCA heterozygote. Abstracts and Proceedings from ECCO 10 // Sept 12–16, 1999. Vienna, Austria. Abstract 875.
13. *Devilee P.* Genetic heterogeneity of hereditary breast cancer. Abstracts and Proceedings from ECCO 10 // Sept 12–16, 1999. Vienna, Austria. Abstract 874.
14. *Korostyshevskaya A.M.* Potentials of magnetic resonance tomography in examination of women with BRCA mutations and in diagnosis of breast cancer / *A.M. Korostyshevskaya, S.P. Kovalenko, L.F. Gulyaeva* // *Сибирский онкологический журнал*. 2011. № 3. V. 6. С. 57–63.
15. *Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // *Am J Hum Genet*. 2003. V. 72. P. 1117–1130.