

УДК 618.19-006.6-071:5575.224.22

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2 КАК РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*К.Б. Макиева*

Рассматривается тенденция роста заболеваемости раком молочной железы и смертности во всем мире. Отмечено, что, несмотря на раннюю диагностику новообразований и их лечение, статистика остается неутешительной.

*Ключевые слова:* рак молочной железы; мутация генов; BRCA1 и BRCA2.

---

## THE DETERMINING GENE MUTATIONS BRCA1 AND BRCA2 AS THE EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

*K.B. Makieva*

The tendency of growth of breast cancer morbidity and mortality around the world is considered. It is noted, that, despite the early diagnosis of formation and their treatment, the statistics remains unfavourable.

*Keywords:* breast cancer; gene mutation; BRCA1 and BRCA2.

**Актуальность.** У женщин рак молочной железы – самая часто встречающаяся злокачественная опухоль. Она является ведущей причиной смерти женщин [1]. Причинами развития злокачественных опухолей являются экзогенные и эндогенные факторы, среди которых ключевую роль играют генетические факторы. По современному представлению, канцерогенез является многоэтапным генетически контролируемым процессом, представляющим собой микроэволюцию отдельных клеточных клонов в пределах опухоли. Прогрессия опухоли обуславливается возникновением мутаций в одном или нескольких генах, функционирующих кооперативно, и отбором мутантных клеточных клонов.

Расшифровка генома человека положила начало новому направлению молекулярной медицины – предиктивной медицине, имеющей две характерные особенности: индивидуальный подход больному и предупредительный характер. Основу предиктивной медицины составляют определение генной сети заболевания, идентификацию в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента [2]. Актуальность данной работы заключается в изучении распространенности, возможных причин возникновения и развития рака молочной железы, анализе различных

клинико-диагностических и инструментальных методов обследования при патологии молочных желез. Все большую актуальность приобретает поиск безопасных, неинвазивных и современных методов диагностики рака молочной железы на ранних стадиях. Все это является приоритетным в планировании работы онкоматематической службы в КР.

В структуре онкологической заболеваемости и смертности РМЖ в России занимает 1-е место [3]. Это и определило выбор рака молочной железы в качестве экспериментальной модели исследования полиморфизма генов-супрессоров опухолей. В настоящее время имеются многочисленные доказательства того, что функциональное состояние генов BRCA1 и BRCA2 в развитии рака молочной железы у женщин имеет определяющее значение [4]. Показано, что высокопенетрантные мутации в этих генах в гетерозиготном состоянии лежат в основе значительной доли семейных форм рака. Семейные формы возникают, как правило, с меньшей частотой, чем спорадические, и изучены они достаточно хорошо. Спорадические формы рака молочной железы встречаются более чем в 90 % случаев соответствующих заболеваний и изучены явно недостаточно. В этой связи основная социально значимая проблема связана с определением генетической природы спорадических форм злокачественных опухолей, в частности РМЖ.

Известно также, что белки BRCA1 и BRCA2 являются элементами полибелковых комплексов. Функциональная активность этих полибелковых комплексов зависит не только от аминокислот последовательностей белков BRCA1 и BRCA2, но и от аминокислотных последовательностей других белков этих комплексов. В результате основными кандидатами при формировании набора исследуемых генов являются те гены, продукты которых формируют совместно с белками BRCA1 и BRCA2 полибелковые комплексы.

В среднем у женщины без наследственной генетической аномалии к 90 годам жизни риск развития рака груди составляет 12 %. В отличие от них, у женщин с наличием аномальных генов к 70 годам риск развития рака груди составляет 85 %.

Кроме того, у женщин с указанной аномалией имеется и риск развития рака яичников [5]. Этот риск в течение всей жизни составляет около 55 % у женщин с аномалией гена BRCA1 и 25 % – с аномалией гена BRCA2.

Для сравнения, у женщин без такой аномалии генов риск развития рака яичников составляет 1,8 %. Кроме того, важно отметить, что при наличии аномалии генов BRCA1 и BRCA2 повышается и риск других онкологических заболеваний. Однако риск возникновения других видов рака (например, рака кожи или ЖКТ) при этом намного ниже, чем риск развития рака молочной железы или рака яичников.

В норме гены BRCA1 и BRCA2 предотвращают развитие рака груди, продуцируя особый белок, который контролирует нормальный рост клеток молочной железы. Как мы уже сказали, в каждой клетке человека (у женщин и у мужчин) имеется 2 копии генов. Исключение составляют лишь половые клетки (там гены лишь в “одном наборе”).

До тех пор, пока хотя бы одна из копий генов в клетках молочной железы функционирует нормально и продуцирует указанный выше белок, риск возникновения рака равен нулю (при отсутствии других факторов, естественно). Однако, если обе копии генов в клетках подвергаются мутации (или возникает аномалия), клетка больше не может продуцировать необходимый для контроля ее роста белок. В этом случае клетки молочной железы начинают быстро и бесконтрольно размножаться. Некоторые из таких клеток могут про-

никнуть в здоровые ткани (так называемая инвазия в ткани).

Итак, причиной всех видов рака груди является аномалия генов в клетках. Аномалии же (или мутации) в этих генах могут носить или наследственный характер (т. е. передаваться от матери), либо быть приобретенными:

- *наследственная аномалия генов*: у некоторых людей аномалия генов может быть с рождения. Эта аномалия передается им от родителей;
- *приобретенная аномалия генов*: в других случаях мутация генов происходит по причине воздействия на клетку различных факторов – радиации, питания, уровня половых гормонов, токсические либо неизвестные причины окружающей среды. Приобретенная генная аномалия считается причиной рака молочной железы в 85–90 % случаев.

Изучение факторов предрасположенности к онкологическим заболеваниям, в основе которых лежит полиморфизм ДНК, является актуальной областью исследований, позволяющей существенно расширить число полиморфных ДНК-маркеров, имеющих диагностическое значение.

#### Литература

1. *Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al.* Natural history of hereditary cancer of the breast and colon // *Cancer*. 1982; 50 (2): 360–3.
2. *Гарькавцева Р.Ф.* Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П. Казубская, Л.Н. Любченко // *Вестник РАМН*. 2001. № 9. С. 27–32.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // *Вестник РОНЦ*. 2011. № 22 (3 Прил 1). С. 3–170.
4. *Сытенкова К.В.* Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы / К.В. Сытенкова, Ж.М. Гузиева, М.П. Казаков и др. // *Клин. онкол.* 2011. № 13 (3). С. 22–6.
5. *Поспехова Н.И.* Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Н.И. Поспехова. М., 2011. 47 с.