

Мутации генов BRCA1 и BRCA2

Тестирование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации», выполняется у пациенток с платиночувствительным рецидивом распространенного рака яичников.

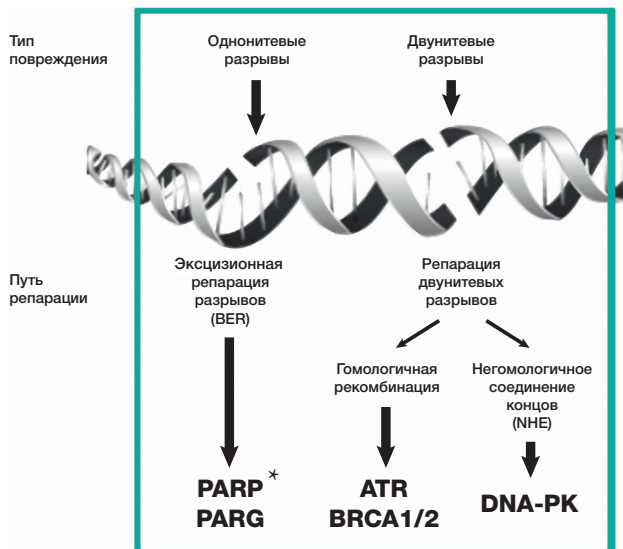
Эпидемиология мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Частота встречаемости BRCA мутаций в популяции – 1:800-1:1000, при этом она зависит от географической локализации и этнической группы. При раке яичников мутации генов BRCA 1/2 выявляются в 10-15% случаев.

Роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

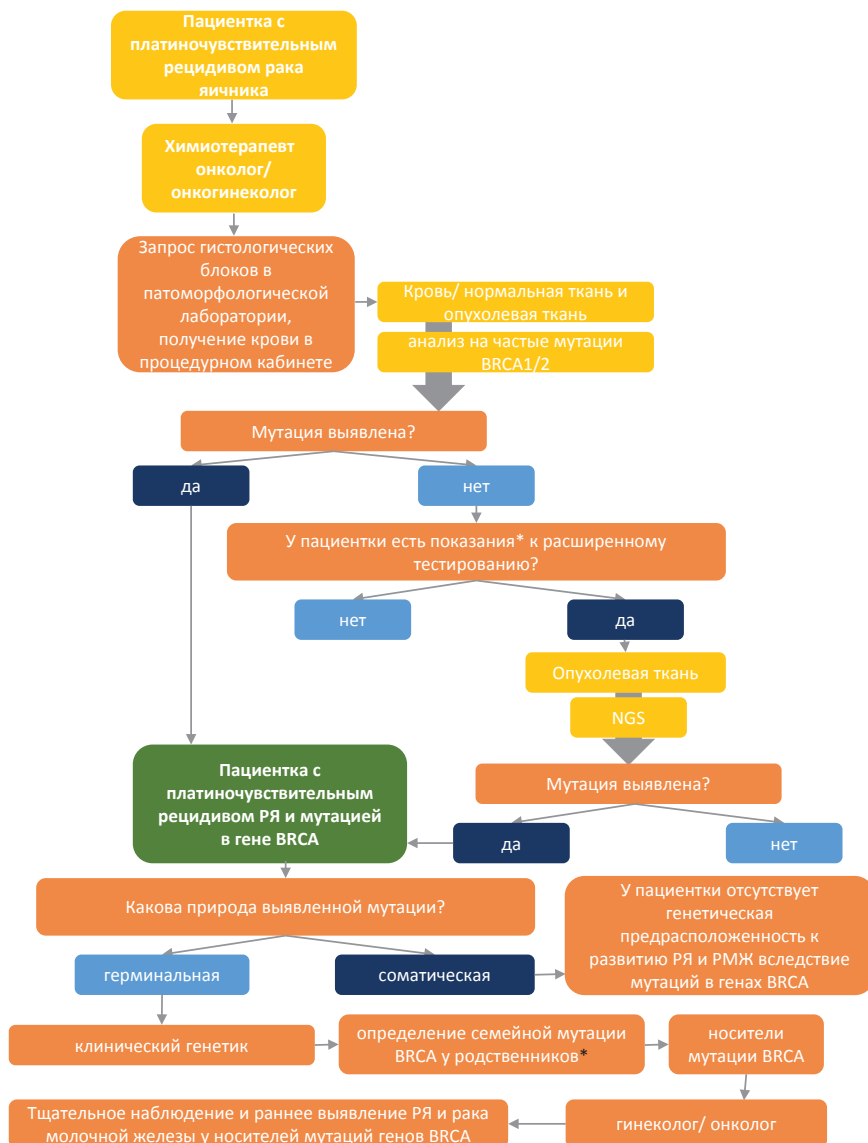
Гены BRCA1/2 относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК.

Наличие клинически значимых мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 вызывает потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) неспособны полностью исключить накопление большого числа ошибок в первичной структуре ДНК (геномная нестабильность), следствием чего является повышенный риск возникновения некоторых злокачественных новообразований (рака молочной железы, рака яичников, рака простаты, рака поджелудочной железы) (рис.1).



Мутации генов BRCA1/2

Определение мутации генов BRCA1 и BRCA2



* не входит в Программу

При мутации BRCA1/2 эффективной стратегией лечения является применение PARP-ингибитора олапариба. В случаях, когда блокируется фермент PARP, клетки не могут эффективно восстанавливать однонитевые разрывы. Во время репликации ДНК эти однонитевые разрывы переходят в двунитевые. Накопление двунитевых разрывов при нарушении их восстановления в случае мутации BRCA1/2 ведет к селективной гибели опухолевых клеток.

Прогрессированием рака яичников считается наличие любого из нижеуказанных критериев:

- Рост CA-125, подтвержденный повторным анализом с интервалом не менее 1 недели (маркерный рецидив):
 - в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы;
 - в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если нормализации CA-125 не зафиксировано.
- Клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование.
- Рост клинически или радиологически подтвержденным прогрессированием.

Платиночувствительным считается рецидив при длительности бесплатинового интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более 6 месяцев.

1. Персонализированный подход к выбору терапии, основанный на результатах молекулярно-генетического тестирования, позволит повысить эффективность лечения рака яичников:
 - Наличие клинически значимых мутаций BRCA1/2 позволяет определить пациенток, у которых наиболее эффективна терапия PARP-ингибиторами (олапариб);
 - Наличие мутаций BRCA1/2 дает возможность прогнозировать эффективность различных режимов химиотерапии.
2. Знание статуса BRCA позволит более точно определить прогноз заболевания.
3. Выявление мутаций BRCA1/2 у больных раком яичников определяет необходимость обследования их родственников для выявления здоровых носителей мутации BRCA1/2 и обеспечения диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно.

С учетом частоты встречаемости, при выборе панели мутаций для программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» в российской популяции у больных раком яичников выбраны наиболее часто встречающиеся мутации (см. Таблица 1).

Отрицательный результат теста на частые мутации не гарантирует отсутствие других мутаций в этих генах. При наличии другого злокачественного образования в анамнезе у самой пациентки (рак молочной железы и др.), семейного анамнеза (рак молочной/грудной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и др. у ближайших родственников), рекомендовано проведение консультации клинического генетика.

*PARP-поли(АДФ-рибоза)-полимераза PARC-поли(АДФ-рибоза)-гидролаза ATR-серин/треониновая протеинкиназа (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок) DNA-ПК-ДНК-зависимая протеинкиназа

Табл. №1 Наиболее часто встречающиеся мутации у пациенток с раком яичников

	Мутация	Частота встречаемости
BRCA1		
1.	5382insC	68,8%
2.	4153delA	12,5%
3.	300T>G	6,3%
4.	185delAG	1,6%
5.	2080delA	3,1%
6.	3819delGTAAA	3,1%
7.	3875delGTCT	1,6%
BRCA2		
8.	6174delT	4,8%

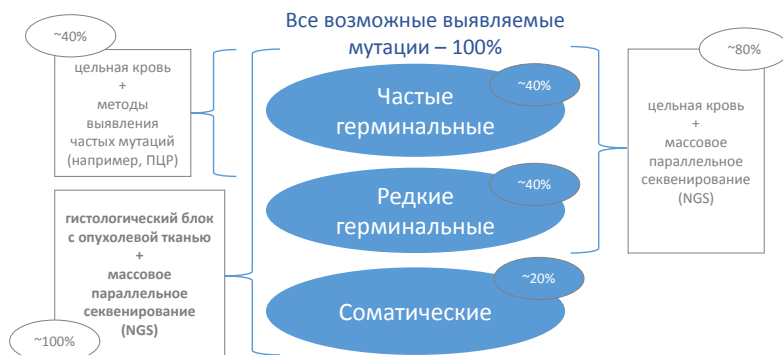
Для качественного оказания помощи больным раком яичников важно взаимодействие всех специалистов, вовлеченных в процесс выбора режима терапии.

В интересах пациенток в рамках Программы возможна отправка нескольких видов биологического материала: опухолевой ткани (гистологического блока) и/или здоровой ткани (крови или гистологического блока). Однако, только комбинация «опухолевая + здоровая ткань» позволяет выявлять весь спектр мутаций генов BRCA (когда показано) и определять их характер (наследственный или соматический), что имеет огромное значение для медико-генетического консультирования пациенток и их родственников.

Отправка на BRCA-тестирование только здоровой ткани (например, крови) позволяет выявить только герминальные мутации; отправка опухолевой и здоровой ткани позволяет выявить и герминальные и соматические мутации с определением их характера. Соматические мутации генов BRCA выявляются в 6-8% случаев серозного РЯ высокой степени злокачественности и составляют не менее 20% случаев BRCA-ассоциированного рака яичника. Соматические мутации также определяют характер и тактику лечения.

Рекомендуется направлять на BRCA-тестирование одновременно и опухолевый материал пациентки, и здоровую ткань (кровь). Такой подход позволяет с максимальной чувствительностью выявлять случаи BRCA-ассоциированного рака яичников, а также определять герминальный или соматический характер мутации, что может быть важно для дальнейшей диагностики родственников пациенток.

Диагностическая чувствительность BRCA-тестирования зависит от применяемых методов выявления мутаций и используемых для анализа материалов



BRCA-тестирование с использованием ДНК, выделенной из опухолевой ткани, позволяет достичь максимального выявления случаев BRCA-ассоциированного рака

Список литературы:

1. Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 6):vi31 – vi34.
2. Е. Н. Имянитов. Практическая онкология. 2010; Т. 11, № 4: 258-266.
3. Любченко Л. Н., Батенева Е. И., Абрамов И. С., Емельянова М. А., Будик Ю. А., Тю-ляндина А. С., Крохина О. В., Воротников И. К., Соболевский В. А., Наседкина Т. В., Портной С. М. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013; (2):53-61. DD0011::1100.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
4. Jackson SP. Drug Discovery World, 2003; Fall:41-45.
5. Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. Пособие для врачей. М.: ИГ РОНЦ, 2014. 64 с.