

3. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns // Sleep. – 1991. – Vol. 14 – P. 540–545.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ

Савоневич Е.Л.¹, Матвейчик Н.В.², Соколенко А.П.³, Имянитов Е.Н.³

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская университетская клиника,

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России

Актуальность. Карцинома яичников – одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей. Из-за отсутствия методов ранней диагностики и быстрого прогрессирования заболевания более 70% случаев овариальной карциномы диагностируются на поздней стадии. Пятилетняя выживаемость остается ниже 40%, несмотря на достижения в лечении за последние десятилетия. Герминальные мутации в генах BRCA1 или BRCA 2 считаются основным признаком наследственного синдрома рака молочной железы / яичников, но спектр BRCA1/2-мутаций демонстрирует значительные межэтнические различия. Это означает, что в нашей клинической практике мы не можем руководствоваться какими-то общими мировыми рекомендациями по диагностике наследственной предрасположенности к развитию рака. Каждая территория, страна уникальна по этническому составу. Вместе с тем клинические исследования показали, что при наличии мутаций как в генах BRCA1, BRCA2, так и в других генах репарации ДНК, карциномы яичников демонстрируют высокую чувствительность к терапии препаратами платины и препаратам с аналогичным механизмом воздействия на опухоль. Анализ клинических случаев карциномы яичников и комплексное молекулярно-генетическое исследование пациенток с генами BRCA дикого типа, которые показали хороший ответ на терапию препаратами платины, может стать одним из подходов в поиске новых генов наследственного рака [1].

Цель. Оценить эпидемиологию и частоту герминальных мутаций в генах BRCA в последовательной серии случаев пациенток с овариальной карциномой, а также найти новые генетические детерминанты наследственной предрасположенности к раку путем анализа клинических случаев успешного первичного лечения пациенток с генами BRCA дикого типа.

Методы исследования. В исследование были включены 225 последовательных, впервые диагностированных случаев карциномы яичников высокой степени злокачественности после хирургического лечения независимо от возраста и семейного анамнеза. Все пациенты были жителями западного региона Беларуси и проходили лечение в Гродненской университетской клинике в 2019–2022 гг. ДНК из лимфоцитов крови выделяли либо по обычному протоколу, либо с помощью системы ReliaPrep Blood gDNA Miniprep (Promega). На первом этапе

нашего исследования мы использовали ПЦР-тесты для выявления 8 полиморфизмов в гене BRCA1 (5382insC, 300T/G, 4153delA, 1806 C/T, 185dAG, 3819del5, 3875del4, 5370C/T, 794delT) и 4 – в BRCA2 гене (4075delGT, 8138del5, 886delGT, 6174delT). На следующем этапе 400 нг геномной ДНК 165 пациенток с BRCA1/2-негативным результатом были использованы для приготовления библиотеки с помощью набора Кара Hyper Plus Kit (Roche) согласно инструкции производителя. Обогащенные библиотеки секвенировали на платформе Illumina NextSeq 500 с использованием реагентов Mid Output Kit v2.5. Позднее образцы ДНК 17 BRCA1/2-негативных пациенток с длительной клинической ремиссией были подвергнуты таргетному секвенированию других наследственных генов рака (ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, TP53, TSC1, TSC2, WRN) и секвенированию всего экзома.

Результаты и их обсуждение. Мы впервые в Беларуси проанализировали всю кодирующую область BRCA1 и BRCA2 генов у 225 пациенток с карциномой яичников, что позволило установить спектр и распространенность герминальных мутаций среди местного населения. Патогенные аллели BRCA1 или BRCA2 генов были выявлены у 78 (34,6%) женщин. Наличие в белорусской популяции выраженного эффекта основателя подтверждается тем, что 48 (62%) из них были носителями одной из двух мутаций основателя в гене BRCA1. В нашем регионе у пациенток с карциномой яичников значительно чаще имеет место дефект в гене BRCA1. Так, носителей герминальных мутаций в гене BRCA1 было 70 (31%), в гене BRCA2 – всего 9 (4%). Среди 41 пациентки с первично-множественным раком яичников и молочной железы мутации в генах BRCA были обнаружены в 33 (80,5%) случаях, причем в 23 (70%) из них была выявлена одна из двух мутаций основателя в гене BRCA1. На основе анализа всего экзома было выбрано 12 генов с предполагаемыми вариантами потери функции: AEN, ATF5, BRIP1, CEVPA, FANCM, GREB1, GRWD1, P4NTM, POLA2, RAD50, RAD54B, STK36. В исследованных случаях карциномы яичников (n=17) выявлено еще три случая с предполагаемыми инактивирующими вариантами в генах TF5, BRIP1 и FANCM.

Вывод. Таким образом, обнаружение мутаций BRCA1 5382insC и 4153delA может быть широко использовано в Беларуси для предотвращения значительного числа случаев рака яичников и рака молочной железы. Пациенты с овариальной карциномой, демонстрирующие хороший ответ на терапию препаратами платины, представляют собой многообещающую группу для выявления новых наследственных генов предрасположенности к раку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг. / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. С. К. Полякова. – Минск, 2020. – 298 с.