

Высокая частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных раком яичников в российской популяции

Е.И. Батенева^{1,2}, М.Г. Филиппова¹, А.С. Тюляндина¹, А.А. Мещеряков¹, К.И. Жордания¹, А.Н. Грицай¹,
В.В. Кадочникова², Д.Д. Абрамов², А.А. Рагимов³, Д.Ю. Трофимов², Л.Н. Любченко¹

¹ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва;

²ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Контакты: Елена Ильинична Батенева elena.bateneva@gmail.com

Введение. Ранняя диагностика рака яичников (РЯ) представляет собой важную проблему современной онкогинекологии в связи со значительной частотой выявления опухолей на поздних стадиях. Интенсивный скрининг показан пациенткам из группы высокого риска, в которую входят носители мутаций в генах предрасположенности к РЯ.

Материалы и методы. Исследованы неопределенная группа больных РЯ ($n = 202$) и контрольные группы: здоровые женщины-доноры первичной кроводачи ($n = 591$) и смешанная по полу группа доноров ($n = 1197$, из них 591 женщина и 606 мужчин). В исследовании приняли участие больные РЯ и здоровые женщины и мужчины, идентифицирующие себя как русские и постоянно проживающие на территории РФ. Сбор материала (цельной периферической крови) был проведен на базе клинических подразделений ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и в отделении трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в 2012–2013 гг. У всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования. Экстракцию ДНК проводили с помощью набора реагентов Проба-ГС-Генетика. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием набора ОнкоГенетика (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и оригинальных олигонуклеотидов (мутации в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*). Генотипированы 13 популяционно-специфических мутаций: 7 в гене *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAG, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), 1 в гене *BRCA2* (6174delT), 3 в гене *CHEK2* (1100delC, IVS2+IG>A, 470T>C), 1 в гене *NBN* (657delACAAA), 1 в гене *BLM* (1642C>T). Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм.

Результаты и обсуждение. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были обнаружены у 46 (22,8 %) больных РЯ, преобладала (58,7 %) мутация 5382insC в гене *BRCA1*. У 32,6 % пациенток РЯ был диагностирован в возрасте 51 года и старше. Частота средненетрантных мутаций (1100delC и IVS2+IG>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM*) составила 0,5–1,0 % в группе больных РЯ и 0–0,3 % в контрольной группе здоровых женщин. У большинства этих пациенток (5/6) РЯ был диагностирован в возрасте до 50 лет. Мутация 470T>C в гене *CHEK2* чаще встречалась в контрольной группе (6,6 %), чем в группе больных РЯ (5,0 %). Впервые в РФ показана высокая частота мутации IVS2+IG>A в гене *CHEK2* в неопределенной группе больных РЯ: отношение шансов составило 11,9 (95 % доверительный интервал 9,5–14,3; $p = 0,056$). Сделан предварительный вывод о ее важной роли в развитии РЯ в российской популяции, наши результаты должны быть верифицированы в последующих исследованиях. Для мутаций 1100delC, IVS2+IG>A и 470T>C в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM* различия частоты в группе больных РЯ с контрольной группой не были достоверны, что, предположительно, связано с низкой популяционной встречаемостью этих генетических маркеров; а в случае с мутацией 470T>C в гене *CHEK2* — с ее невысокой пенетрантностью. Учитывая доказанную в многочисленных исследованиях клиническую значимость всех изученных средненетрантных мутаций и подтвержденную нами их распространенность в российской популяции, их включение в диагностическую панель для выявления наследственной предрасположенности к РЯ является обоснованным. Ассоциированные риски выше для редких мутаций, приводящих к образованию укороченных нефункциональных белков: 1100delC и IVS2+IG>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN* и 1642C>T в гене *BLM*. Пенетрантность мутации 470T>C в гене *CHEK2* ниже, необходимо принимать во внимание этот факт при проведении медико-генетического консультирования.

Заключение. Суммарная частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных РЯ составила 30,7 %, что обуславливает целесообразность проведения молекулярно-генетического скрининга в этой категории больных.

Ключевые слова: рак яичников, наследственная предрасположенность, мутация, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, полимеразная цепная реакция, молекулярно-генетическая диагностика, эффект основателя, российская популяция

High rate of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, and *BLM* genes in Russian ovarian cancer patients

Ye.I. Bateneva^{1,2}, M.G. Filippova¹, A.S. Tyulyandina¹, A.A. Meshcheryakov¹, K.I. Zhordania¹, A.N. Gritsai¹,
V.V. Kadochnikova², D.D. Abramov², A.A. Ragimov³, D.Yu. Trofimov², L.N. Lyubchenko¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;

²"DNA-Technology Research-and-Production", LLC, Moscow;

³Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow

Background. The early diagnosis of ovarian cancer (OC) is an important problem in modern gynecological oncology due to significant detection rates for late-stage tumors. Intensive screening of patients from high-risk groups that include OC predisposition gene mutation carriers is indicated.

Subjects and methods. An unselected group of 202 patients with OC and two control groups of blood donors: 591 healthy females; 1197 persons (including 591 females, 606 males) were examined. Patients and healthy individuals who identified themselves as ethnic Russians and residents of the Russian Federation participated in the study. Whole peripheral blood samples were collected at the Clinical Subdivisions of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and at the Department of Transfusiology of the Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery in 2012–2013. Informed consent was obtained from all the participants. DNA was extracted using a Prep-GS-Genetics reagent kit. Real-time polymerase chain reaction genotyping assay was carried out by melting-curve analysis employing an BRCA SNP genotyping kit (BRCA1 and BRCA2 gene mutations) and original oligonucleotides (CHEK2, NBN, and BLM gene mutations). Thirteen population-specific mutations, including 7 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G, and 2080delA) in the BRCA1 gene, 1 (6174delT) in the BRCA2 gene, 3 (1100delC, IVS2+IG>A, and 470T>C) in the CHEK2 gene, 1 (657delACAAA) in the NBN gene, and 1 (1642C>T) in the BLM gene, were genotyped. Polymerase chain reaction was performed using a DTprime real-time detection thermal cycler.

Results and discussion. BRCA1 and BRCA2 gene mutations were detected in 46 (22.8 %) patients with OC; the prevailing mutation in the BRCA1 gene was 5382insC (58.7 %). OC was diagnosed in 32.6 % of the patients aged 51 years or older. The rate of moderate-penetrance mutations (1100delC and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene, 657del5 in the NBN gene, and 1642C>T in the BLM gene) was 0.5–1.0 % in the group of OC patients and 0–0.3 % in the control group of healthy women. The majority of these patients (5/6) were diagnosed with OC at age less than 50 years. The CHEK2 mutation, 470T>C, was more frequently encountered in the control group (6.6 %) than in the OC patient group (5.0 %). High rate of the CHEK2 mutation, IVS2+IG>A, was first shown for OC patients in the Russian Federation, the odds ratio was 11.9 (95 % confidence interval, 9.5–14.3; $p = 0.056$). It was preliminarily concluded that it played an important role in the development of OC in the Russian population; our findings should be verified in further investigations. The difference in the rate of mutations, such as 1100delC, IVS2+IG>A and 470T>C in the CHEK2 gene, 657del5 in the NBN gene, 1642C>T in the BLM gene, were insignificant in the patient and control groups, which may be related to the low population rate of these genetic markers and, in case of the CHEK2 mutation, 470T>C, may be linked to its low penetrance. By taking into account the fact that numerous studies have proven the clinical significance of all examined moderate-penetrance mutations whose prevalence in the Russian population has been confirmed by the authors of this paper, the inclusion of the mutations in a diagnostic panel to detect hereditary predisposition to OC is substantiated. The associated risks are higher for the rare mutations leading to the formation of truncated nonfunctional proteins, which are 1100delC and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene, 657del5 in the NBN gene, and 1642C>T in the BLM gene. The penetrance of the CHEK2 mutation, 470T>C, is lower, which should be kept in mind during medical genetic counselling.

Conclusion. The total rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in patients with OC was 30.7 %, which determines the expediency of molecular genetic screening in this category of patients.

Key words: ovarian cancer, hereditary predisposition, mutation, BRCA1, BRCA2, CHEK, NBN, BLM, polymerase chain reaction, molecular genetic diagnosis, founder effect, Russian population

Введение

В 2012 г. в РФ зарегистрировано 12935 новых больных раком яичников (РЯ), высока смертность: в 2012 г. от РЯ умерло 7789 женщин. При этом в возрастной группе 40–49 лет РЯ занимает 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований (9 %) [1]. Причинами высокой смертности от РЯ являются бессимптомное клиническое течение и несовершенство существующих методов диагностики: большинство опухолей (62,7 %) выявляются на III–IV стадиях [2]. Таким образом, ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему современной онкогинекологии. Применяющиеся сегодня методы диагностики (определение маркера СА-125, ультразвуковая компьютерная томография органов малого таза) не обеспечивают значительного снижения частоты выявления опухолей на поздних стадиях [3]. Интенсивный скрининг показан пациенткам из группы высокого риска, в которую входят носители мутаций в генах предрасположенности к РЯ. Традиционные методы ранней диагностики не снижают смертность от РЯ среди носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. В мировой практике применяется двусторонняя сальпингоооариэктомия, снижающая риск развития РЯ, рака фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака и рака молочной

железы (ПМЖ). Она особенно показана носительницам мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст – 35–40 лет) [4, 5]. В РФ законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день, к сожалению, отсутствует.

Генетическая предрасположенность является существенным фактором риска развития РЯ, наследственные формы данного заболевания характеризуются генотипической и фенотипической гетерогенностью. В 10–17 % случаев РЯ наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой (неполной) пенетрантностью и более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации [6–8]. Основная доля (90–95 %) наследственных форм РЯ обусловлена мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 (аутосомно-доминантный синдром наследственного ПМЖ и РЯ) [7]. Средние кумулятивные риски в отношении развития РЯ для носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 к возрасту 70 лет составляют 39–40 % [9] и 11–18 % [10] соответственно. Небольшой в процентном соотношении, но важный вклад в наследственную предрасположенность к РЯ вносят редкие аутосомно-доминантные синдромы (в первую очередь синдром Линча), они должны непременно быть учтены при проведении диф-

ференциальной диагностики [6, 7]. Гетерозиготные мутации в гене *CHEK2* (синдром Ли–Фраумени-2) повышают риск развития РМЖ, рака предстательной железы, ободочной и прямой кишки в 1,4–4,0 раза [11]. РМЖ и РЯ также могут быть ассоциированы с редкими аутосомно-рецессивными синдромами, обусловленными гомозиготными мутациями в генах, вовлеченных (как и *BRCA1/2*) в репарацию ДНК: *NBN*, *BLM*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD50*. Причем частота злокачественных новообразований повышена не только у больных, но и у носителей гетерозиготных мутаций в этих генах, их относят к группе среднепенетрантных маркеров предрасположенности к РМЖ и РЯ, отношение шансов (OR) находится в интервале 2,0–4,0 [12].

Генетическая гетерогенность РЯ с превалированием мутаций в генах *BRCA1/2* наглядно продемонстрирована с помощью секвенирования нового поколения (массивного параллельного секвенирования) [13, 14]. Так, в работе T. Walsh et al. (выполнено массивное параллельное секвенирование 21 гена у 360 больных РЯ, перитонеальным раком, раком фаллопиевых труб) герминальные мутации в генах-онкосупрессорах, связанные с потерей функции белка, были обнаружены у 24 % пациенток (18 % – в генах *BRCA1* и *BRCA2* и 6 % – в других генах, вовлеченных в репарацию ДНК). Более 30 % носителей не отмечали семейной истории РМЖ или РЯ, более 35 % относились к возрастной группе 60 лет и старше: был сделан вывод о целесообразности масштабного генетического тестирования больных из этой категории независимо от семейного анамнеза и возраста манифестации [13].

В настоящее время секвенирование – достаточно дорогой метод для внедрения в рутинную клиническую практику. В популяционной генетике описан эффект основателя (founder effect) – преобладание нескольких мутаций, специфичных для определенной этнической группы или географического региона. Этот эффект находит отражение в спектре мутаций в генах наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* и др.) во многих популяциях, в том числе и в российской [11, 15–18]. Существование эффекта основателя позволяет выявить большинство носителей мутаций в РМЖ/РЯ-ассоциированных генах с использованием ограниченной диагностической панели популяционно-специфических молекулярно-генетических маркеров.

В задачи нашего исследования входило определение частоты мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN* и *BLM* в неотобранной группе больных РЯ, оценка ассоциированных рисков и целесообразности генетического скрининга с уточнением состава диагностической панели в этой группе. Для анализа были отобраны распространенные в российской и этнически близких к ней популяциях мутации с доказанной клинической значимостью [11, 15–21].

Материалы и методы

Исследованы неотобранная группа больных РЯ ($n = 202$) и контрольная группа здоровых женщин-доноров первичной кроводачи ($n = 591$). Дополнительно в некоторых случаях была обследована смешанная по полу группа доноров первичной кроводачи: 1197 человек, из них 591 женщина и 606 мужчин. При формировании группы больных критерием включения в исследование служил подтвержденный гистологически диагноз РЯ. В исследовании приняли участие больные РЯ, здоровые женщины и мужчины, идентифицирующие себя как русские и постоянно проживающие на территории РФ.

Сбор материала (цельной периферической крови) был проведен на базе клинических подразделений ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (больные РЯ) и в отделении трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (доноры первичной кроводачи) в 2012–2013 гг. Перед взятием материала у всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования.

Экстракцию ДНК из 100 мкл цельной периферической крови проводили с помощью набора реагентов Проба-ГС-Генетика согласно инструкции производителя.

Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием набора Онко-Генетика (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и оригинальных олигонуклеотидов (мутации в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*). Работа тест-систем основана на модифицированном методе «примыкающих проб» (kissing probes) [22]. Генотипированы 13 мутаций: 7 в гене *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), 1 в гене *BRCA2* (6174delT), 3 в гене *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C), 1 в гене *NBN* (657delACAAA), 1 в гене *BLM* (1642C>T). Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм.

Для сравнения частоты аллелей в группе больных РЯ и контрольных группах применяли анализ таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

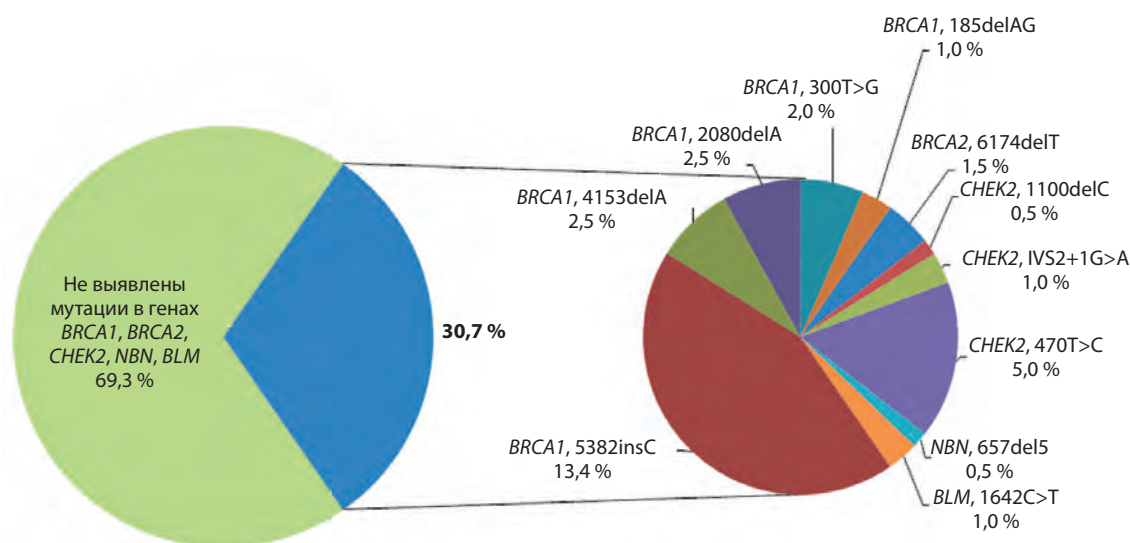
В ходе исследования получены комплексные данные о частотах мутаций в генах *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), *BRCA2* (6174delT), *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C), *NBN* (657del5), *BLM* (1642C>T) в неотобранной группе больных РЯ и группе здоровых женщин в российской популяции (табл. 1, рисунок).

Определены наиболее значимые молекулярно-генетические маркеры в нашем исследовании: 5382insC

Таблица 1. Частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* в неотобранной группе больных РЯ и контрольной группе

Ген	Наименование (номенклатура VIC)	Больные РЯ (n = 202)		Контрольная группа (n = 591)	
		Число носителей	Частота в выборке (%)	Число носителей	Частота в выборке (%)
<i>BRCA1</i>	5382insC	27	13,4*	1	0,2
<i>BRCA1</i>	4153delA	5	2,5*	0	0
<i>BRCA1</i>	300T>G	4	2,0*	0	0
<i>BRCA1</i>	2080delA	5	2,5*	0	0
<i>BRCA1</i>	185delAG	2	1,0	0	0
<i>BRCA1</i>	3819delGTAAA	0	0	0	0
<i>BRCA1</i>	3875delGTCT	0	0	0	0
<i>BRCA2</i>	6174delT	3	1,5*	0	0
Всего		46	22,8	1	0,2
<i>CHEK2</i>	1100delC	1	0,5	0	0
<i>CHEK2</i>	IVS2+1G>A	2	1,0	0	0
<i>NBN</i>	657del5	1	0,5	2	0,3
<i>BLM</i>	1642C>T	2	1,0	2	0,3
Всего		6	3,0	4	0,7
<i>CHEK2</i>	470T>C	10	5,0	39	6,6
Всего		62	30,7	44	7,4

Примечание. * — различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$).



Спектр мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* в неотобранной группе больных РЯ

(*BRCA1*); 4153delA (*BRCA1*); 2080delA (*BRCA1*); 300T>G (*BRCA1*); 185delAG (*BRCA1*); 6174delT (*BRCA2*); IVS2+1G>A (*CHEK2*).

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были обнаружены у 46 (22,8 %) больных РЯ. В спектре обнаруженных

мутаций преобладала мутация 5382insC (*BRCA1*), ее доля составила 58,7 %. Другие мутации, включенные в диагностическую панель и детектированные у больных РЯ, также выявлены ранее в российских исследованиях [6, 21, 23–25].

Таблица 2. Распределение больных РЯ — носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* по возрасту манифестации заболевания

Возрастная группа	Больные РЯ, л (%)
До 40 лет включительно	9 (19,6)
41–50 лет	22 (47,8)
51 год и старше	15 (32,6)
Всего	46 (100)

Высокая частота мутаций (22,8 %) в генах *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной группе больных РЯ в сочетании с особенностями распределения больных РЯ по возрасту (у 32,6 % пациенток диагноз был поставлен в возрасте 51 года и старше, табл. 2) не дает оснований ограничивать генетическое тестирование какими-либо возрастными рамками.

Наши данные подтверждают целесообразность проведения генетического скрининга в целях обнаружения повторяющихся мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* всем больным РЯ [8, 13, 25].

Частота редких мутаций (1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM*), относящихся к группе среднепенетрантных маркеров предрасположенности, составила 0,5–1,0 % в группе больных РЯ (суммарная — 3 %) и 0–0,3 % в контрольной группе здоровых женщин. Более распространенная мутация 470T>C в гене *CHEK2* чаще встречалась в контрольной группе (6,6 %), чем в группе больных РЯ (5,0 %) (см. табл. 1, рисунок). У большинства пациенток (5/6) РЯ был диагностирован в возрасте до 50 лет. Выявление характерных клиничко-морфологических признаков опухолей, ассоциированных с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN* и *BLM*, представляет значительную сложность в связи с их низкой популяционной встречаемостью.

Впервые в РФ показана высокая частота мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2* в неотобранной группе больных РЯ. Как и мутация 1100delC, она приводит к образованию нефункционального белка и описана для популяций Польши, Белоруссии, Германии, OR 2,7–4,0 в отношении развития РМЖ [11]. В контрольной группе здоровых женщин не было обнаружено ни одного носителя мутаций 1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*. При обследовании смешанной по полу группы доноров первичной кроводачи были идентифицированы 2 носителя мутации 1100delC и 1 носитель мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2*. Таким образом, популяционная частота оценена как 0,17 и 0,08 % соответственно. В сравнении с этой группой рассчитаны риски развития РЯ для мутаций 1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* (табл. 3).

Таблица 3. Риски развития РЯ, ассоциированные с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*

Ген	Мутация	OR
<i>CHEK2</i>	1100delC	3,0 ($p = 0,374$)
<i>CHEK2</i>	IVS2+1G>A	11,9 ($p = 0,056$)
<i>CHEK2</i>	470T>C	0,7 ($p = 0,499$)
<i>NBN</i>	657del5	1,5 ($p = 1$)
<i>BLM</i>	1642C>T	2,9 ($p = 0,638$)

Для мутаций 1100delC, IVS2+1G>A и 470T>C в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM* различия частоты в группе больных РЯ с контрольной группой не были достоверны, что, предположительно, связано с низкой популяционной встречаемостью этих генетических маркеров; а в случае мутации 470T>C в гене *CHEK2* — с ее невысокой пенетрантностью (мутация снижает функциональную активность белка *CHEK2*, для РМЖ OR 1,58 [20]). Ассоциации всех мутаций, включенных в нашу диагностическую панель, с развитием РМЖ подтверждены в исследованиях, проведенных в российской и этнически близких к ней популяциях; OR 1,4–4,0 [11, 16–18].

В табл. 3 суммирована информация о рисках развития РЯ, ассоциированных с носительством мутаций в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*.

В нашем исследовании показаны парадоксально высокие риски для мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, что позволяет сделать предварительный вывод о ее важной роли в развитии РЯ в российской популяции; наши результаты должны быть верифицированы в последующих исследованиях, так как они не достигли статистической значимости ($p = 0,056$). Оценки рисков, определенные нами для остальных изученных мутаций (OR 1,5–3,0), статистически недостоверны, что, вероятно, связано с относительно небольшим размером исследованной группы больных РЯ, однако позволяют предположить, что эти мутации играют определенную роль в развитии РЯ в российской популяции. Вероятно, риски развития РЯ сопоставимы с рисками развития РМЖ и находятся в интервале 2,0–4,0 для редких мутаций, несколько ниже — для мутации 470T>C в гене *CHEK2* [11, 16–20]. Эта информация может быть использована для оценки риска развития РЯ при проведении медико-генетического консультирования.

Учитывая доказанную в многочисленных исследованиях клиническую значимость всех изученных среднепенетрантных мутаций и подтвержденную нами их распространенность в российской популяции, их включение в диагностическую панель для выявления наследственной предрасположенности к РЯ явля-

ется обоснованным. Ассоциированные риски выше для редких мутаций, приводящих к образованию укороченных нефункциональных белков: 1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN* и 1642C>T в гене *BLM*. Пенетрантность мутации 470T>C в гене *CHEK2* ниже, необходимо принимать во внимание этот факт при проведении медико-генетического консультирования.

Заключение

Суммарная частота 13 популяционно-специфических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* в неотобранной группе больных РЯ составила 30,7 %.

Молекулярно-генетическая диагностика в целях выявления высокопенетрантных мутаций в генах

BRCA1 и *BRCA2*, ассоциированных с риском развития РМЖ и РЯ, внедрена в клиническую практику ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Учитывая популяционные особенности распределения мутаций в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, целесообразным является дополнение диагностической панели для первичного генетического скрининга больных РЯ на сегодняшнем этапе развития молекулярно-генетических технологий. В будущем, когда стоимость и время проведения секвенирования будут снижены до приемлемого уровня, полный анализ структуры всех генов, вовлеченных в репарацию ДНК и другие РМЖ/РЯ-ассоциированные пути, станет доступным и экономически оправданным для всех больных РЯ [13, 14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011; 22(3 прил. 1).
3. Partridge E., Kreimer A.R., Greenlee R.T. et al.; PLCO Project Team. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):775–82.
4. Domchek S.M., Friebe T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967–75.
5. Long K.C., Kauff N.D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):526–30.
6. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
7. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics* 2011;31(3):625–46.
8. Zhang S., Royer R., Li S. et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(2):353–7.
9. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33.
10. 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;72(5):1117–30.
11. Cybulski C. Selected aspects of inherited susceptibility to prostate cancer and tumours of different site of origin. *Hered Cancer Clin Pract* 2007;5(3):164–79.
12. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
13. Walsh T., Casadei S., Lee M.K. et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(44):18032–7.
14. Cast ra L., Krieger S., Rousselin A. et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014;22(11):1305–13.
15. Ferla R., Cal V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 6:vi93–8.
16. Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowskaja N. et al. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):533–9.
17. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C > T (Q548X) mutation in Russia. *Int J Cancer* 2012;130(12):2867–73.
18. Steffen J., Nowakowska D., Niwińska A. et al. Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. *Int J Cancer* 2006;115(2):472–5.
19. Weischer M., Bojesen S.E., Ellervik C. et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26(4):542–8.
20. Han F.F., Guo C.L., Liu L.H. The effect of CHEK2 variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *DNA Cell Biol* 2013;32(6):329–35.
21. Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н. и др. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок. *Уральск мед журн* 2011;3(81):69–73.
22. Кофиади И.А., Ребриков Д.В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. *Генетика* 2006;42(1):22–32.
23. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и др. BRCA1 и BRCA2 мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе. *Сиб онкол журн* 2010;(5):32–5.
24. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett* 2010;298:258–63.
25. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomareva D.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients *Hered Cancer Clin Pract* 2009;25(7):5.