

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НА ОСНОВЕ ТАРГЕТНОГО ДНК-ТИПИРОВАНИЯ И СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Г.С. Жунусова

РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом рака среди женщин, в то время как у мужчин на лидирующих позициях по заболеваемости и смертности стоит рак предстательной железы (РПЖ). Целью данного исследования является определение спектра патогенных мутаций (ПМ) ассоциированных с ранним развитием РМЖ у женщин и агрессивным РПЖ у мужчин (Глиссон ≥ 7).

В исследование было включено 224 казахских женщины и 48 мужчин с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ и РПЖ соответственно. Также была выделена контрольная группа с воспалительными заболеваниями простаты и подтвержденным отсутствием злокачественных новообразований. Проведено таргетное секвенирование на платформе Illumina MiSeq с использованием набора Trusight Rapid Capture образцов ДНК, выделенных из периферической крови. Полученные данные анализировали с помощью MiSeq Reporter, Variant Studio, SnpEff, SnpSift. У 38(17%) пациенток с РМЖ выявлены ПМ в генах BRCA1,2, у 19 (8,5%) - в других генах-онкосупрессорах и у 167 (76,4%) не выявлено ПМ. Наиболее часто встречаемые ПМ были выявлены в следующих генах: BRCA1 (39%, 22/57), BRCA2 (28%, 16/57), TP53 (9%, 5/57), CHEK2 (7%, 4/57), PALB2 (5%, 3/57), SDHB (4%, 2/57). Мутации в генах ATM, BLM, FANCM, NBN, PMS1, PMS2, XPA присутствовали у 14% пациентов.

В ходе исследования были выявлены фундерные для казахской популяции ПМ в генах BRCA1 с.5266dup и с.5278-2del (12 пациентов (5,4%), BRCA2 с.9253del, с.9409dup и BRCA1 с.2T>C (по 2 пациента (1,3%) соответственно). Было идентифицировано 6 новых вариантов в генах BRCA1, TP53, XPA, PMS1, ранее не описанные в базах данных. Согласно программам *in silico*, данные варианты приводят к отсутствию или потере функции белка. Установлено, что ча-

стота встречаемости тройного негативного РМЖ у носителей ПМ в гене BRCA1 была достоверно выше по сравнению с носителями или носителями ПМ в других генах, однако носители ПМ в других генах чаще имели метастазы в лимфатических узлах. В ходе исследования по выявлению ПМ при РПЖ были идентифицированы патогенные варианты у 2 пациентов в генах BRCA2 с.7008-2A>T и CHEK2 с.470T>C соответственно. У 9 пациентов (средний возраст 65 лет (от 60 до 74)) с РПЖ была выявлена ПМ в интроне гена EHRP1 с.1185+30064G>A в гетерозиготном и у 1 пациента (55 лет (оценка по шкале Глиссон 10 (5+5)) в гомозиготном состоянии. Доля пациентов с патогенным полиморфизмом составила 21%.

В контрольной группе без РПЖ, но с воспалительными заболеваниями вариант EHRP1 с.1185+30064G>A был выявлен у 2 индивидов, что составило 9%. Средний возраст пациентов без патогенного варианта составил 69 (от 60 до 92) лет. Около 23% раннего РМЖ обусловлены герминальными ПМ, среди которых основной вклад в развитие заболевания вносят ПМ в генах BRCA1,2. Также BRCA1,2 чаще ассоциированы с тройным негативным РМЖ, в то время как ПМ в других генах чаще приводят к метастазированию в подмышечные лимфатические узлы. У мужчин с РПЖ ПМ выявлены в 25% случаев. На долю BRCA2 и CHEK2 приходится около 4,5%. Остальные случаи представлены мутацией EHRP1 с.1185+30064G>A. Данный патогенный вариант значительно повышает риск развития РПЖ в более раннем возрасте. В виду вышесказанного, внедрение метода NGS при тестировании наследственных РМЖ и РПЖ позволит расширить возможности профилактики рака, выявляя носителей патогенных мутаций, повысить эффективность терапии, оценить риск развития опухолей других локализаций.