

Наукові огляди

УДК 618.11-006.04-056.7:575.224

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.31

О.П. Пересунько, Н.В. Кміть

МУТАЦІЇ ГЕНІВ BRCA 1 ТА BRCA 2 ПРИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ – АКТУАЛЬНЕ ПИТАННЯ ПРЕДИКТИВНОЇ ТА ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Робота присвячена аналізу проблеми спадкового та спорадичного раку яєчників (РЯ) та впливу генів-супресорів пухлинного росту BRCA 1 та BRCA 2 на ризик розвитку та клінічні особливості спадкового раку на сучасному етапі. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день ідентифіковано велику кількість різноманітних поліморфізмів у генах BRCA 1 та BRCA

2, однак їх клінічна значимість при РЯ висвітлена недостатньо. А результати ряду досліджень обґрунтовують необхідність та перспективність виявлення поліморфізму в генах BRCA 1 та BRCA 2 як фактор ризику та молекулярно-діагностичних маркерів РЯ.

Ключові слова: рак яєчників, гени BRCA 1 та BRCA 2, спадковий та спорадичний рак.

Гени BRCA 1 та BRCA 2 є супресорними генами з автосомно-домінантним типом успадкування, високою пенетрантністю в межах однієї сім'ї [53].

Мутації в цих генах пояснюють 36-90 % випадків спадкового раку молочної залози та яєчників [46].

Ген BRCA 1 розташований на довгому плечі 17-ї хромосоми (17q12-21) і кодує ядерний фосфоблок, який бере участь у репаративних процесах клітини і в регуляції клітинного циклу. Крім цього, білковий продукт гена BRCA 1 репресує транскрипційну функцію генів рецептора естрогену, стримуючи надлишкову проліферацію клітин молочної залози та інших естроген-залежних органів, особливо під час статевого дозрівання та вагітності. Це перший ген, для якого визначено явну участь в етіології сімейного раку молочної залози (PMЗ) [37]. Мутації в гені BRCA 1 у 45 % випадків відповідальні за розвиток тільки PMЗ, а більше ніж у 90 % випадків – за розвиток PMЗ разом із РЯ. Ризик розвитку в іншій молочної залозі в жінок із мутацією в гені BRCA 1 впродовж життя становить 40-60 %, а РЯ – 15-45 %. Пошкодження гена BRCA 1 також збільшує ризик розвитку раку шийки і тіла матки, раку підшлункової залози та раку товстої кишки [38, 62].

Ген BRCA 2 знаходиться на довгому плечі 13-ї хромосоми (13q12-27) і кодує амінокислотну послідовність ядерного білка, який бере участь у регуляції репарації ДНК і розмноження клітин. Ген BRCA 2 «дикого» типу, як і ген BRCA 1, виступає як супресор пухлини і забезпечує цілісність геному. Мутації в даному гені відповідають лише за 35 % випадків сімейної форми PMЗ, а також асоційовані з раком грудної залози в чоловіків (6-7 %, що у 150-200 разів вище, ніж у звичайній популяції), РЯ – 28 %, шлунка, жовчного міхура, меланоми, раком простати і підшлункової залози [45, 55].

Ризик розвитку PMЗ упродовж життя в жінок із мутацією в генах BRCA 1 та BRCA 2 ста-

новить 67-87 % [42, 50]; приблизно одна людина з 800 у загальній популяції може мати патологічну мутацію в гені BRCA 1 [28, 52].

Враховуючи генотипові характеристики вивчення прогностично значимих ознак, визначено фенотип BRCA – асоційованого спадкового PMЗ [13, 49]:

- більш молодий вік хворих (BRCA 1/2);
- переважання інфільтративно-протокового, медулярного і атипично-медулярного раку для носіїв генів BRCA 1;
- частковий та тубуло-частковий варіант пухлини для носіїв BRCA 2;
- високий ступінь злоякісності пухлини (BRCA 1/2);
- формування вираженого лімфоцитарного інфільтрату навколо пухлини (BRCA 1/2);
- негативний рецепторний статус BRCA 1.

Показано також, що поєднання експресії гена BRCA 1 у пухлині і гермінальних BRCA – мутацій збільшують ризик розвитку спадкових форм раку молочної залози в жінок у більш молодому віці: 33-50 % випадків у віці до 50 років і 56-87 % до 70 років.

BRCA 1 – експресуючі пухлини молочної залози характеризуються:

- низьким ступенем диференціювання;
- високим ядерним індексом Блека;
- низькою експресією циклін D1, p27 і АКТ;
- високим рівнем GMP;
- надекспресією цикліну E і p53;
- переважання інфільтративно-протокового раку (93 %);
- «потрійним» – негативним рецепторним статусом [47, 49].

BRCA 1 – асоційовані пухлини характеризуються частою ампліфікацією гена тус і гена рецептора EGF.

З іншого боку, у літературі є думка про те, що експресія гена BRCA 2 збільшує ризик розви-

тку високодиференційованих форм РМЗ із низьким мітотичним індексом до 85 % і позитивним рецепторним статусом, з переважанням тубуло-часткового інвазивного раку – 52 % [34, 49].

Слід згадати, що в деяких випадках у хворих-носіїв мутацій у гені BRCA 2 має місце незвично високий рівень стероїдних рецепторів пухлини [33].

Цікаво відзначити відомості про те, що носії BRCA-мутацій мають підвищений ризик прогресування хвороби не у вигляді метастатичного ураження, а в розвитку інших первинних інселятеральних і контрлатеральних пухлин молочної залози (39 % і 64 % відповідно). Так, при визначенні частоти первинно-множинних злоякісних утворень у російській вибірці хворих, які лікувалися в РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН, показано, що ризик розвитку іншої первинної пухлини молочної залози в пацієнток із РМЗ, асоційованим із мутаціями в гені BRCA 2, становить 64 %, а ризик розвитку після раку молочної залози РЯ вище у пацієнток-носіїв гермінальних мутацій саме в гені BRCA 1 і становить – 28,6 % [7]. Що стосується спорадичного раку молочної залози – вважається, що він виникає частіше в жінок після 60 років [56], не передається по спадковості і ризик виникнення контрлатерального раку в даному випадку мінімальний – 5-12 % [2].

Патологічні алельні варіанти генів BRCA 1 – BRCA 2 і їх поєднання можуть виступати в деяких випадках як інактиватори, так і модифікатори злоякісної трансформації [26, 29, 37]. Ідентифіковано більше 1536 різноманітних мутацій або поліморфізмів генів BRCA 1 і близько 1885 у гені BRCA 2, а також зареєстровано більше 600 різноманітних місенс-варіантів обох генів, більшість виявлені тільки один раз.

Розповсюдженість цих мутацій залежить від етнічної групи і географічного регіону, причому більшість місенс-мутацій представлені в цих групах із дуже низькою частотою. Специфічні популяційні мутації були описані здебільшого в сім'ях євреїв-ашкеназі (вихідці з Німеччини, більшість євреїв Європи і Північної Америки):

У гені BRCA 1 – 185delAG (делеція двох нуклеотидів аденіну і гуаніну в екзоні 2 гена BRCA 1 – мутація зсуву рамки зчитування з утворенням стоп-кодону [39]. Дана мутація виявляється у 16 % жінок – єврейок – ашкеназі, які хворіють на РМЗ, і 39 % жінок, які хворіють на РМЗ і РЯ, що проявляються частіше у віці до 50 років [36, 60].

У гені BRCA 2 – 6174delT (делеція одного нуклеотиду тиміну – мутація зсуву рамки зчитування) – має місце у 8 % єврейок – ашкеназі, які хворіють на РМЗ і/або РЯ [22, 58].

Інші специфічні популяційні мутації відзначені в таких країнах, як Ісландія – BRCA 2 995del5, Нідерланди – BRCA 1 2804delAA, Швеція – BRCA 1 3171ins5 [20,21], Італія – BRCA 1 5083del19 і BRCA 1 8765delAG [25, 51]. У російського населення, як і в угорського і поль-

ського, частою є мутація у 20-му екзоні BRCA 1 – 5382insC – мутація зсуву рамки зчитування, яка призводить до утворення стоп-кодону 1829, цим самим призводить до дефекту (вкороченню) білка [4]. Дана мутація в гені BRCA 1 становить 80% спектра мутацій у гені BRCA 1 і 60 % від загального спектра мутацій у генах BRCA 1/2 [2, 41, 57]. Ген BRCA 2 не має «гарячих точок», мутації розподіленні по всій кодуєчій частині гена. У цілому в Європі популяційна частота мутацій у генах BRCA 1 і BRCA 2 становить від 0,2 до 2 %, тобто приблизно 2 % населення Європи схильні до ризику розвитку РМЗ тільки за рахунок саме цих мутацій. Більшість авторів вважають, що гермінальні мутації в генах BRCA 1 і BRCA 2 зумовлюють схильність до РМЗ та РЯ у 27-70 % при двох синдромах: синдромі сімейного РМЗ і синдромі сімейного раку молочної залози/яєчників [5]. Разом з тим встановлено, що гермінальні мутації в генах BRCA 1 і BRCA 2 не пояснюють всього спектра спадкових форм РМЗ і органів жіночої репродуктивної системи. У 20-55 % хворих з іншими сімейними синдромами ці гени не виявляються.

Дані літератури показують порівняно невелику кількість наукових досліджень BRCA 1 та BRCA 2 при РЯ. Привертають увагу результати комплексного клінічного та генетичного обстеження 649 хворих із патологією яєчника для визначення гермінальних мутацій у генах BRCA1/2 [52]. У 134 хворих із граничними пухлинами яєчника мутацій не виявлено, тоді як у 515 жінок з інвазивним РЯ ідентифіковано 60 мутацій (39 – у BRCA 1 і 21 – у BRCA 2) при загальній частоті мутацій 11,7% (індивідуальні коливання кількості мутацій від 9,2 до 14,8 %). При цьому у хворих віком до 50 років спадкові форми раку у 83 % були зумовлені мутаціями в гені BRCA 1, а у хворих старшого віку – мутаціями в гені BRCA 2.

Мутації в гермінальних клітинах призводять до підвищення у 5-20 разів ризику розвитку як РЯ, так і РМЗ [40]. Аналіз 1008 випадків раку показав, що ризик РЯ різний залежно від локалізації мутації (у гені BRCA 1 або BRCA 2) і становить відповідно 54 і 23 % [32]. За наявності мутацій у зазначених генах найбільшим є ризик виникнення РМЗ (40-80%), меншим – РЯ (11-40 %), раку передміхурової залози (до 39 %), раку підшлункової залози (до 7 %), раку грудної залози в чоловіків (1-10 %). Схильності до розвитку раку сприяють мутації як високопенетрантних (BRCA 1, BRCA 2, PTEN, TP53, CDH1, STK11), так і низькопенетрантних генів (CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2) [40].

Низькою клінічних спостережень встановлено, що мутації в генах-супресорах мають асоціацію з біологічними і клінічними особливостями пухлинних процесів у молочної залози та яєчника. Порівняльне дослідження виживаності хворих на РЯ з гермінальними мутаціями (5382insC, 4153delA, 300 T>G) у генах BRCA1/2 та хворих без таких мутацій [35] показало, що в 13,6 % об-

Таблиця 1

Ступінь ризику розвитку раку, зумовленого мутацією BRCA 1

Локалізація раку	Віковий період	Ризик розвитку раку в осіб із мутацією, %	Ризик у загальній популяції, %
Жіноча молочна залоза	до 50 років	≤51	1,9
	до 70 років	≤87	7,3
	Друга первинна пухлина протягом 5 років після встановлення діагнозу	≤20	2
Яєчники	до 50 років	≤23	0,2
	до 70 років	≤44	0,7
	Протягом 10 років після встановленого діагнозу РМЗ	≤12,7	<1
Підшлункова залоза	до 80 років	Підвищений ризик	1
Простата	до 70 років	≤16	8,2
Чоловіча грудна залоза	до 70 років	≤1,2	<0,1

Таблиця 2

Ступінь ризику розвитку раку, зумовленого мутацією BRCA 2

Локалізація раку	Віковий період	Ризик розвитку раку в осіб із мутацією, %	Ризик у загальній популяції, %
Жіноча молочна залоза	До 50 років	≤28	1,9
	До 70 років	≤84	7,3
	Інша первинна пухлина протягом 5 років після встановлення діагнозу	≤12	2
Яєчники	До 70 років	≤27	0,7
	Протягом 10 років після встановлення діагнозу РМЗ	6,8	<1
Підшлункова залоза	До 80 років	7 або вище за наявності сімейного анамнезу панкреатичного раку	1
Простата	До 70 років	20	8,2
Чоловіча грудна залоза	До 70 років	6,8	<0,1
Меланома	До 80 років	Підвищений ризик	1,6

стежених (пацієнтки з мутаціями) медіана загальної виживаності була більшою, ніж у хворих без мутаційних змін; мутація в гені BRCA 1 знижувала ризик смерті. Аналогічні дані відносно кращої виживаності хворих на інвазивний РЯ з гермінальними мутаціями у генах BRCA 1/2 наводять й інші дослідники, при цьому краща 5-річна виживаність була у хворих із мутаціями у BRCA 2 [23, 24, 63]. У хворих на серозний РЯ з мутацією BRCA 2 відзначали більшу чутливість до цитостатичної терапії [24, 30]. Наведене вказує, що статус генів BRCA 1/2 є надзвичайно важливим біологічним показником, який має велике клінічне значення, зокрема, для розробки персоналізованого лікування хворих [27, 61].

За даними популяційного дослідження методом випадок-контроль, гермінальні мутації в генах BRCA 1/2 представлені точковими мутаціями та делеціями, як виявлено в 16,6 % хворих на серозний РЯ [61]. У більшості спадкових форм РЯ спостерігають дефекти гомологічної рекомбінації, геномну нестабільність та гіпермутабель-

ний фенотип, який називають «BRCAness» [39]. На думку авторів дослідження [31], уже достатньо даних щодо змін генів BRCA 1/2 у хворих на РЯ, що дозволяє говорити про існування «BRCAness»-syndrome. За наявності гермінальних мутацій у генах BRCA 1/2 злоякісні пухлини яєчника мають певні клініко-патологічні ознаки, а саме: серозний тип РЯ, вищу результативність як першої, так і наступних ліній терапії із застосуванням платиновмісних хіміопрепаратів, а також, як вказувалося вище, кращі показники виживаності хворих. Слід відзначити також зв'язок гермінальних мутацій зі станом гормонального статусу жінок. Зокрема, у морфологічно незмінних тканинах молочних залоз, профілактично видалених у жінок – носіїв гермінальних мутацій у генах BRCA 1/2, визначено прояви змін гормонального статусу з переважним порушенням сигналіngu прогестерону [44].

Доведено, що приблизно 7 % випадків РМЗ та 11-15 % – РЯ викликані природженою мутацією BRCA 1 або BRCA 2. У носіїв цих генів вини-

кає схильність до розвитку злоякісного захворювання – синдрому спадкового РМЗ та РЯ [8].

У пацієток із спадковим РМЗ/РЯ внаслідок мутації BRCA 1/BRCA 2, значно підвищується ризик розвитку новоутворень як у молочній залозі, так і в яєчниках. Крім того, є висока ймовірність розвитку в них раку фалопієвої труби та первинного перитонеального раку [8].

Незважаючи на те, що синдром спадкового раку викликається мутаціями як BRCA 1, так і BRCA 2, ступінь ризику його виникнення, що зумовлена кожним із його генів, різна (табл. №1-2) [8].

В Україні у 2012-2015 рр. у Черкаському регіоні проведено комплексні клініко-патологічні, клініко-генеалогічні, патоморфологічні, молекулярно-генетичні дослідження у 23 хворих на РЯ I-IV стадії (за FIGO) і 21 пацієнтки з РМЗ I-II стадії (за TNM). Здійснено аналіз геномної ДНК периферичної крові (до початку лікування) для визначення мутацій 185delAG та 5382insC у гені BRCA 1, мутації 6174delT у гені BRCA 2. Контролем слугували результати клінічного та молекулярно-генетичного дослідження ДНК периферичної крові 55 здорових жінок без пухлинної патології в анамнезі. Видалені пухлини проаналізовані за гістологічним типом, ступенем диференціювання. У хворих на РМЗ визначали молекулярний підтип утворення шляхом імуногістохімічного дослідження експресії гормональних рецепторів до естрогену (ER) і прогестерону (PR) та епідермального фактора росту пухлин II типу (HER2/neu). Результати показали, що в пацієток із РЯ та РМЗ із родин з агрегацією пухлинної патології достовірних відмінностей репродуктивно-менструальної функції не виявлено. У геномній ДНК периферичної крові відзначено лише мутацію 5382insC у гені BRCA 1. На підставі одержаних результатів проаналізовано клінічні, клініко-патоморфологічні характеристики пухлин та їхній зв'язок із результатами клініко-генеалогічного та молекулярно-генетичного досліджень індивідуально в кожній хворій, в якій визначено мутації в гені BRCA 1. Ця мутація виявлена у 3 (13 %) із 23 пацієток із серозним РЯ і 4 (19 %) хворих на інфільтративний протоковий РМЗ люмінального молекулярного підтипу. В обох групах обстежених було більше хворих на рак родичів по материнській, ніж по батьківській лінії. У жінок контрольної групи мутацій у генах BRCA 1 та BRCA 2 не визначено. Підтверджено асоціацію мутації 5382insC у гені BRCA 1 з розвитком спадкового синдрому РЯ/РМЗ і первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи.

Висновки

1. Низький відсоток поширеності мутацій генів BRCA 1 та BRCA 2 у популяції диктує необхідність виділення груп ризику ще до проведення генетичного дослідження. Найбільш перспективним є багатофакторний аналіз клітинних даних хворих на рак яєчників.

2. Крім встановлення спадкового характеру захворювання на рак яєчників, за допомогою генетичних та епідеміологічних досліджень, до факторів, статистично достовірно пов'язаних із мутаціями BRCA 1 та BRCA 2, відносять вивчення рецепторів естрогенів та прогестерону, низький ступінь диференціювання пухлини та ранній вік дебюту (<50 р.).

Перспективи подальших досліджень. Локуси мутацій, які виявлені у хворих на РЯ, у подальшому можуть сприяти цілеспрямованому пошуку аналогічних мутацій у їх родичів.

Література

1. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы / Л.Н. Любченко, С.М. Портной, Н.И. Поспехова [и др.] // Молекул. мед. – 2007. – № 1. – С. 8.
2. Клініко-генеалогічний і генетико-математичний підхід до оцінки схильності до виникнення раку органів жіночої репродуктивної системи / Н.М. Глушенко, Н.П. Юрченко, І.П. Несіна [та ін.] // Онкологія. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 104-107.
3. Молекулярная диагностика моногенных форм рака / А.В. Карпунин, Н.И. Поспехова, Т.А. Музаффарова [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – № 5 (прил. 2). – С. 2-7.
4. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах BRCA / Н.И. Поспехова, А.Н. Логинова, Л.Н. Любченко [и др.] // Мед. генетика. – 2005. – № 1. – С. 23-27.
5. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком органов женской репродуктивной системы / О.В. Палійчук, З.И. Россоха, Л.З. Полищук [и др.] // Евраз. онкол. ж. Спец. выпуск. Приложение. Материалы конф. онкогинекологов Украины (13.11.2015 г., г. Чернигов). – 2015. – С. 26-30.
6. Наследственные формы рака молочной железы и/или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактика / Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, С.М. Портной [и др.]: материалы VII Российской онкологической конференции (25-27.11.2003г., г. Москва). – 2003.
7. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П. Казубская, Л.Н. Любченко [и др.] // Вестн. РАМН. – 2001. – № 9. – С. 27-32.
8. Обновленные рекомендации NCCN по диагностике наследственных форм рака молочной железы и яичников / По материалам: NCCN Hereditary Breast and Ovarian Cancer Guidelines: 2016 Update/Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian/Version 2.2016.
9. Оцінка асоціації клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу з результатами клініко-генеалогічного обстеження хворих на рак яєчника та грудної залози – носіїв мутації 5382insC у гені BRCA1 / О.В. Палійчук, З.І. Розсоха, Ф.М. Галкін [та ін.] // Кліні. онкол. – 2015. – Т. 4, № 20. – С. 23-28.
10. Палійчук О.В. Значення мутації 5382insC у гені BRCA1 у розвитку спадкових і первинно-множинних пухлин / О.В. Палійчук, З.І. Розсоха // Гал. лікар. вісник. – 2015. – Т. 22, № 4, ч. 2. – С. 91-93.
11. Палійчук О.В. Рак яєчника і мутація 5382insC в гені BRCA 1 / О.В. Палійчук, З.І. Розсоха // Арх. кліні. мед. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 68-70.
12. Палійчук О.В. Рак яєчника: сімейний раковий синдром та клітинне значення тестування мутацій у генах BRCA 1 та BRCA 2 / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук // Онкологія. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 20-25.

13. Рак молочной железы и /или яичников в составе наследственного онкологического синдрома / Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, А.А. Пароконная // Опухоли жен. репродукт. системы. – 2009. – № 1-2. – С. 59-63.
14. Скринінг родин із спадково обумовленими формами раку та значення клініко-генеалогічного консультування в онкології / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, Л.І. Воробйова [та ін.] // Інформ. лист. – К., 2013. – С. 8.
15. Скрининг наследственно обусловленного рака в повседневной практике гинеколога / По материалам: Sh.G. Snow. Incorporating hereditary cancer syndrome screening into daily practice//Supplement to OBG management, September 2014/www.obgmanagement.com
16. Роль генетичних факторів у схильності до розвитку первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, Н.Г. Горovenko [та ін.] // Клин. онкол. – 2013. – Т. 2, № 10. – С. 83-89.
17. Свінціцький В.С. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника: дис. доктора мед наук: спец. 14.01.07 – онкологія. – К., 2010. – 320 с.
18. Чехун В.Ф. Сучасний стан та перспективи фундаментальних досліджень в експериментальній та клінічній онкології / В.Ф. Чехун // Онкологія. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 219-223.
19. Чехун В.Ф. Клиническая онкогенетика. Генетическая медицина/ Чехун В.Ф., Полищук Л.З., Бучинская Л.Г. / под. ред. акад. АМН Украины В.Н. Запорожана. – Одесса, Одес. медуниверситет, 2008. – С. 222-262.
20. A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer / Z. Einbeigi, A. Bergman, L.G. Kindblom [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1904-1909.
21. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families / T. Peelen, M. van Viet, A. Petrij-Bosch [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 60. – P. 1041-1049.
22. Antoniou A.C. A weighted cohort approach for analysing factors modifying disease risks in carriers of high-risk susceptibility genes / A.C. Antoniou, D.E. Goldgar, N.A. Andrieu // Genet Epidemiol. – 2005. – Vol. 29. – P. 1-11.
23. Association Between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer FREE / K.L. Bolton, G. Chenevix-Trench, C. Goh [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 4. – P. 382-389.
24. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer / D. Yang, S. Khan, Y. Sun [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 12. – P. 1557-1565.
25. Baudi F. Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer / F. Baudi, B. Quaresima, C. Grandinetti // Hum Mutat. – 2001. – Vol. 18. – P. 163-164.
26. Baynes C. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk / C. Baynes, C. Healey, K. Pooley // Breast Cancer Research. – 2007. – Vol. 9. – P. 27.
27. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutationpositive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group / K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 2654-2663.
28. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history / K.E. Malone, J.R. Daling, J.D. Thompson [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 922-929.
29. BRCA1 wild-type allele modifies risk of breast / ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations / S.M. Ginhac, S. Gad, M. Corbex [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2003. – Vol. 12. – P. 90-95.
30. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management / G. Girolimetti, A.M. Perrone, D. Santini [et al.] // Biomed Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 11
31. «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations / D.S. Tan, C. Rothermundt, K. Thomas [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 34. – P. 5530-5536.
32. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 / M.C. King, J.H. Marks, J.B. Mandell [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 302, № 5645. – P. 643-646.
33. Campeau P.M. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues/ P.M. Campeau, W.D. Foulkes, M.D. Tischkowitz // Human Genetics. – 2008. – Vol. 124. – P. 31-42.
34. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10 000 individuals / T.S. Frank, A.M. Deffenbaugh, J.E. Reid [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 20. – P. 1480-1490.
35. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1-linked versus sporadic ovarian cancer patients / A. Synowiec, G. Wcislo, L. Bodnar [et al.] // Hered. Cancer Clin. Pract. – 2016. – Vol. 14. – P. 130-153.
36. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families / J. Simard, P. Tonin, F. Durocher [et al.] // Nat. Genet. – 1994. – Vol. 8. – P. 392-398.
37. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility / N. Johnson, O. Fletcher, C. Palles [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2007. – Vol. 16. – P. 1051-1057.
38. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations / L. Kadouri, A. Hubert, Y. Rotenberg [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2007. – Vol. 44. – P. 467-471.
39. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer / G. Liu, D. Yang, Y. Sun [et al.] // Pharmacogenomics. – 2012. – Vol. 13, № 13. – P. 1523-1535.
40. Foulkes W.D. Inherited susceptibility to common cancers / W.D. Foulkes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P.2143.
41. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer / B. Gorski, T. Byrski, T. Huzarski [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 66. – P. 1963-1968.
42. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton [et al.] // The Breast Cancer Linkage Consortium. Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676-689.
43. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas / K.P. Pennington, T. Walsh, M.I. Harrell [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 764-775.
44. Germline mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A / P.A. Mote, J.A. Leary, K.A. Avery [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 236-248.
45. Hemminki K. Familial breast cancer in the family-cancer database / K. Hemminki, P. Vaitinen // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P. 386-391.
46. Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes / H.T. Lynch, E. Silva, C. Snyder [et al.] // The Breast J. – 2008. – Vol. 14. – P. 3-13.

47. High sensitivity of BRCA 1-deficient mammary tumors to PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drug / S. Rottenberg, J.E. Jaspers, A. Kersbergen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 17079-17084.
48. Hunn J. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology / J. Hunn, G.C. Rodriguez // Clin. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 3-23.
49. Lakhani S.R. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA / S.R. Lakhani, M.J. Van De Vijver, J. Jacquemier // J. Clin. Oncology. – 2002. – Vol. 20. – P. 2310-2318.
50. Marcus J. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 linkage / J. Marcus // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 697-709.
51. Pisano M. Identification of a founder BRCA2 mutation in Sardinia / M. Pisano, A. Cossu, I. Persico // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P.553-559.
52. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer / H.A. Risch, J.R. McLaughlin, D.E. Cole [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P. 700-710.
53. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 year / K.E. Malone, J.R. Daling, D.R. Doody [et al.] // Cancer Research. – 2006. – Vol. 66. – P. 8297-8308.
54. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications / H.T. Lynch, P.M. Lynch, S.J. Lanspa [et al.] // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 76, № 1. – P. 1-18.
55. Sakorafas G.H. Risk estimation for breast cancer development; clinical perspective / G.H. Sakorafas, E. Krespis, G. Pavlakis // Surg. Oncol. – 2002. – Vol. 10. – P. 183-192.
56. Sifri R. Identifying and testing for hereditary susceptibility to common cancers / R. Sifri, S. Gangadharappa, L.S. Acheson // Cancer J. for Clinicians. – 2004. – Vol. 54. – P. 309-326.
57. Strong founder effects in BRCA1 mutation carriers breast cancer patients from Latvia. Mutation in brief no. 258 / B. Csokay, L. Tihomirova, A. Strengrevics [et al.] // Hum. Mutat. – 1999. – Vol. 14. – P. 92.
58. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds / S.V. Tavtigian, J. Simard, J. Rommens [et al.] // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 12. – P. 333-337.
59. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews / J.P. Struwing, P. Hartge, S. Wacholder [et al.] // New England J. of Medicine. – 1997. – Vol. 336. – P. 1401-1408.
60. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis / C. Sun, N. Li, D. Ding [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 952-985.
61. Thompson D. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers / D. Thompson, D.F. Easton // J. of the National Cancer Institute. – 2002. – Vol. 94. – P. 1358-1365.
62. Zhang S. A genomic instability score in discriminating nonequivalent outcomes of BRCA1/2 mutations and in predicting outcomes of ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy / S. Zhang, Y. Yuan, D. Hao // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 113-169.

МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA 1 ТА BRCA 2 ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ – АКТУАЛЬНИЙ ВОПРОС ПРЕДУКТИВНОЇ І ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ)

А.П. Пересунько, Н.В. Кміть

Резюме. Работа посвящена анализу проблемы наследственного и спорадического рака яичников (РЯ), а также влиянию генов – супрессоров опухолевого роста BRCA 1/2 на риск развития и клеточные особенности наследственного рака на современном этапе. Несмотря на то, что на сегодняшний день идентифицировано большое количество различных полиморфизмов в генах BRCA 1/2, их клиническая значимость при РЯ высветлена недостаточно. А результаты ряда исследований обосновывают необходимость и перспективность выявления полиморфизма в генах BRCA 1/2 в качестве фактора риска на молекулярно-диагностических маркерах рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, гены BRCA 1/2, наследственный и спорадический рак.

GENE MUTATIONS BRCA I AND BRCA II WITH OVARIAN CANCER - THE URGENT ISSUE OF PREDICTIVE AND PREVENTIVE MEDICINE (REVIEW OF LITERATURE)

A.P. Peresunko, N.V. Kmit

Abstract. The paper deals with the problem of hereditary and sporadic ovarian cancer (OC) as well as with the impact of suppressor genes of tumor BRCA 1 and BRCA 2 and risk or clinical features of hereditary cancers today. Despite the fact that today a variety of polymorphisms in genes BRCA 1 and BRCA 2 have been identified, their clinical significance in OC has not been highlighted enough. Furthermore, the results of several studies substantiate the necessity and availability of detecting polymorphisms in genes BRCA 1 and BRCA 2 as the risk factors and molecular diagnostic markers for ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, genes BRCA 1/2, hereditary and sporadic cancers.

Department of Oncology and Radiology
State Higher Education Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 139-144

Надійшла до редакції 28.12.2016 року