

## Молекулярно-генетическое тестирование по профилю «Рак молочной железы и яичников, 17 маркеров»

Лабораторный номер:

Ф.И.О.:

Дата рождения:

Пол:

Направляющее учреждение:

Дата выдачи результата:

### Результаты генетического тестирования

Ген	Кодируемый белок	rs	Полиморфизм	Результат/ Генотип
CHEK2	checkpointkinase 2	rs555607708	delC1100	N/N
BLM	RecQгеликаза	rs200389141	C>TGln548Ter	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs76171189	->insC c.5382	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs80357906	5382insC	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated		delA c.4154	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs80357711	4153delA	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs28897689	4158AG	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated		del5 c.3819	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated		del4 c.3875	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs28897672	C>G c.61	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs28897672	300TG	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs80357783	delAG c.185	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated	rs77944974	delAG c.185	N/N
BRCA1	BreastCancerAssosiated		delA c.2080	N/N
BRCA2	BreastCancerAssosiated		del4 c.1528	N/N
BRCA2	BreastCancerAssosiated	rs80359550	delT c.6174	N/N
PGR	рецептор прогестерона	rs1042838	C>AVal660Leu	N/N

### Общая информация

Самыми частыми онкологическими заболеваниями, диагностируемыми у женщин, являются рак молочной железы и рак яичников. Рак яичников является основной причиной смертельных исходов вследствие бессимптомного течения заболевания на ранних стадиях. Существуют патогенные варианты генов BRCA1 и BRCA2, которые повышают риск развития рака молочной железы и рака яичников.

В мире ежегодно регистрируется более 1 млн. случаев рака молочной железы (РМЖ), а в РФ более 50 тыс. Летальность на 1-м году после установления диагноза составляет почти 13%. Эффективность лечения выше при выявлении на ранних стадиях заболевания, поэтому своевременная диагностика может привести к снижению числа неблагоприятных исходов.

**Примерно 5-10% всех случаев РМЖ и рака яичников являются наследственными**, и их развитие может быть связано с мутациями в гене BRCA1.

BRCA1-ассоциированный рак молочной железы характеризуется более высокой степенью злокачественности, чем спорадический и чаще приводит к развитию эстроген- и прогестерон-отрицательных опухолей, но также характеризуются более выраженным положительным ответом на проводимое лечение.

Патологические полиморфизмы в гене BRCA1 повышают также риск развития рака яичников, желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, желчевыводящих путей, а также возникновения меланомы.

## Краткие результаты:

- По данному исследованию патологических мутаций не выявлено.

## Информация о генах

### Ген **BRCA1** Ген рака молочной железы 1 (Breast cancer susceptibility gene type-1 MIM 113705)

Ген расположен на хромосоме 17 в локусе 17q21

Алель риска ассоциирован с раком грудной железы, раком яичников, семейной историей раковых заболеваний, повышением риска онкологических заболеваний при приеме пероральных контрацептивов.

Ген рака молочной железы 1 (BRCA1) функционально препятствует развитию рака молочной железы. На сегодняшний день известно около 1500 полиморфизмов BRCA1, нарушающих функцию генов и приводящих к развитию заболевания. У пациентов славянской популяции, а так же этнической группы евреев ашкенази наиболее часто выявляются патогенные варианты 185delAG, T181G, 4153delA, 5382insC в гене BRCA1. Однако, популяционная частота встречаемости данных 'распространенных' мутаций достаточно низка (не более 1%). Соответственно, при необходимости более точного генетического анализа рекомендуется проводить полное определение всей нуклеотидной последовательности (секвенирование) кодирующих областей генов BRCA1.

### Ген **BRCA2** Ген рака молочной железы 1 (Breast cancer susceptibility gene type-2 MIM 600185)

Ген расположен на хромосоме 13 в локусе 13q13.1

Ген BRCA2 кодирует аминокислотную последовательность ядерного белка, который участвует в регуляции репарации (повреждения) ДНК и размножения клеток. В интактном (немутантном) состоянии ген BRCA2 выступает в качестве супрессора опухоли и обеспечивает целостность генома. Мутации гена BRCA2 приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов.

Отличительными чертами мутаций BRCA2 являются более частое возникновение рака молочной железы у мужчин и меньший риск развития опухолей яичника. До 5% всех случаев рака молочной железы обусловлено мутацией гена BRCA2, однако, если мутация этого гена обнаружена у женщины, то риск рака молочной железы для нее составляет 50 - 80%.

На сегодняшний день известно несколько сотен различных мутаций гена BRCA2, связанных с повышением риска рака молочной железы, яичников, предстательной железы, кишки, гортани, кожи и эндометрия. Для реализации онкогенного эффекта достаточно, чтобы мутация присутствовала хотя бы в одном аллеле. Мутации гена BRCA2 встречаются в 1,5-2 раза реже, чем BRCA1.

Мутация 6174delT (иначе c.5946delT) гена BRCA2, связанная с делецией нуклеотида тимина, является одной из наиболее частых мутаций, выявляемых при раке молочной железы.

### Ген **CHEK2** (Чекпоинт-киназа 2 / checkpoint kinase 2)

Исследуемый полиморфизм: Ile157Thr (I157T)

Ген CHEK2 кодирует фермент чекпоинт-киназу 2, которая участвует в контроле клеточного цикла, блокируя клетки в фазе G1 в ответ на повреждения ДНК, и выступает как супрессор злокачественной трансформации клеток. В ответ на повреждения ДНК и блокирование репликации развитие клеточного цикла приостанавливается при помощи воздействия на цикл лимонной кислоты.

Белок, кодируемый этим геном, является регулятором одной из стадий клеточного цикла и, предположительно, имеет онкосупрессорную активность. Продукт этого гена содержит вилокобразный белковый блок, необходимый для ответной реакции на повреждение ДНК, который способен быстро фосфорилироваться в ответ на блокирование репликации и повреждение ДНК. При активации этот белок способен ингибировать CDC25C фосфатазу, предотвращая переход в стадию митоза; также способен стабилизировать онкосупрессорный белок p53, блокирующий работу клеточного цикла в стадии G1. Таким образом, этот белок фосфорилирует белок BRCA1, позволяя BRCA1 оставаться в работоспособном состоянии после повреждения ДНК.

#### Характерные проявления мутации:

Мутации гена CHEK2 характерны для рака молочной железы. Наследственная форма составляет более трети случаев всех заболеваний раком молочной железы в возрасте до 30 лет. Средний возраст заболевания, вследствие наследуемых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, находится в интервале 40 - 50 лет.

Выявление мутации свидетельствует о высоком риске указанных заболеваний. Генетическое тестирование на мутации в гене CHEK2 и генах BRCA1 и BRCA2 обеспечит раннее обнаружение заболевания и эффективное лечение. Напротив, незнание о повышенном риске с высокой вероятностью приведет к обнаружению рака на поздних стадиях его развития и, соответственно, к серьезным последствиям.

### **Ген PGR**

Ген расположен на хромосоме 11 в локусе 11q22.1

Ген кодирует белок-рецептор к прогестерону — одному из важнейших женских половых гормонов. Данный рецептор связывается с прогестероном и передает его действие клеткам, чувствительным к его влиянию.

Мутация данного гена происходит в позиции 2721, когда нуклеотид гуанин (G) заменяется тиминотом (T). Возможные сочетания генотипа G\G, G\T или T\T. Аллель T является фактором риска развития нарушений. Замена гуанина на тимин в гене PGR приводит к изменению чувствительности клеток к прогестерону и усилению процессов роста этих клеток.

Главным проявлением мутаций в гене рецептора прогестерона являются увеличение риска возникновения рака в гормон-чувствительных органах: яичниках, матке и молочных железах.

### **Ген BLM**

Ген BLM (MIM 604610) расположен на длинном плече хромосомы 15. Он кодирует белок из семейства геликаз, отвечающий за репарацию ДНК. Геликаза BLM рекрутирует другие репарационные белки в место повреждения ДНК и обеспечивает точность гомологичной рекомбинации, предотвращая кроссинговер между сестринскими хроматидами.

На основании базы данных ExAC, распространённость патогенных мутаций в гене BLM составляет 0,11%. Тем не менее, в определённых группах населения, например, у евреев-ашкенази, частота носительства может достигать 1%. Считается, что на пенетрантность мутантных аллелей гена BLM могут влиять другие генетические факторы и/или факторы окружающей среды.

Две мутации в гене BLM вызывают редкое аутосомно-рецессивное заболевание, синдром Блума. Это заболевание характеризуется выраженной задержкой роста, характерной эритемой кожи, повышенной чувствительностью к солнцу, бесплодием, иммунодефицитом и, что наиболее примечательно, выраженной предрасположенностью к широкому спектру различных злокачественных новообразований.

Носители только одной мутации в гене BLM имеют нормальный фенотип, хотя некоторые лабораторные тесты иногда выявляют у них признаки геномной нестабильности. Гетерозиготные мутации связаны с повышенным риском развития рака молочной железы и колоректального

рака. *BLM*-гетерозиготность имеет тенденцию быть более распространённой в случаях РМЖ, характеризующихся клиническими признаками наследственного заболевания, такими как семейный анамнез первой степени, раннее начало и двусторонние опухоли.

Мутация Q548X является мутацией потери функции гена, она была описана ранее в реестре мутаций синдрома Блума и считается мутацией славянского происхождения.

## Анализ проводили:

Биолог:

Врач-генетик

Рук. Лаб. Службы:

