

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-84-93



Распространенность мутации с.5161C>T гена *BRCA1* у пациентов с онкологическими заболеваниями из Республики Башкортостан

М.А. Бермишева¹, Г.Ф. Зиннатуллина², И.Р. Гилязова¹, Е.А. Иванова¹, Д.Д. Асадуллина¹, С.О. Потапов², А.Т. Мустафин³, Р.Р. Ишемгулов³, В.Н. Павлов³, Ш.Х. Ганцев³, Э.К. Хуснутдинова¹

¹Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; Россия, 450054 Уфа, пр-т Октября, 71;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-т Октября, 73/1;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Марина Алексеевна Бермишева marina_berm@mail.ru

Введение. На основании многочисленных эпидемиологических и лабораторных исследований в области молекулярной эпидемиологии достигнуты существенные успехи в изучении генетической предрасположенности злокачественных новообразований, но еще остается ряд нерешенных вопросов. Применение современных технологий секвенирования позволило получить новые данные, которые необходимо проанализировать с использованием популяционного подхода с вовлечением в работу больших по численности исследуемых групп.

Цель исследования – оценить частоту мутации *BRCA1**с.5161C>T у пациентов с раком молочной, железы, яичников и предстательной железы, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. В представленной статье проанализирована встречаемость мутации *BRCA1**с.5161C>T у пациентов с раком молочной железы, яичников и предстательной железы татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан ($n = 696$).

Результаты. Мутация *BRCA1**с.5161C>T встречается у пациентов татарской этнической принадлежности с раком молочной железы, яичников и предстательной железы примерно в 1,3 % случаев (6/449); у пациентов-башкир она не обнаружена. Данная мутация также определена в контрольной выборке (2/700). Полученные результаты не подтверждают высокую частоту мутации *BRCA1**с.5161C>T у башкир.

Заключение. В перспективе необходимы дальнейшие исследования для оценки частоты распространения данного варианта в других популяциях, населяющих Волго-Уральский регион России.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, ген, мутация, генетическая предрасположенность, этническая принадлежность, *BRCA1*

Для цитирования: Бермишева М.А., Зиннатуллина Г.Ф., Гилязова И.Р. и др. Распространенность мутации с.5161C>T гена *BRCA1* у пациентов с онкологическими заболеваниями из Республики Башкортостан. Успехи молекулярной биологии 2020;8(4):84–93. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-84-93.

Prevalence of *BRCA1* с.5161C>T mutation in cancer patients from Bashkortostan

M.A. Bermisheva¹, G.F. Zinnatullina², I.R. Gilyazova¹, E.A. Ivanova¹, D.D. Asadullina¹, S.O. Potapov², A.T. Mustafin³, R.R. Ishemgulov³, V.N. Pavlov³, Sh.K. Gantsev³, E.K. Khusnutdinova¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of Russian Academy of Sciences; 71 prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

²Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

³Bashkir State Medical University; 3 Lenin St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Marina Alekssevna Bermisheva marina_berm@mail.ru

Introduction. Despite the significant progress in investigation of genetic susceptibility to cancers, there are still unclear questions in the field of molecular epidemiology. Numerous new data obtained using modern sequencing technologies require large case/control studies in different populations.

The study objective – to investigate the prevalence of *BRCA1**c.5161C>T mutation in unselected breast, ovarian and prostate cancer patients from Bashkortostan.

Materials and methods. In the presented study, the prevalence of the *BRCA1**c.5161C>T mutation was assessed in breast cancer, ovarian cancer and prostate cancer patients ($n = 696$). The study cohorts includes individuals of Tatar and Bashkir ethnic origin living in Bashkortostan Republic.

Results. The *BRCA1* mutation c.5161C>T was detected in patients with breast cancer, ovarian cancer and prostate cancer in individuals of Tatar ethnic origin with a frequency of ~1,3 % (6/449), but not in Bashkirs. This mutation was also detected in two individuals of control group (2/700). We conclude that the contribution of the *BRCA1* mutation c.5161C>T to hereditary breast, ovarian and prostate cancers, is likely to be small in Bashkortostan Republic.

Conclusion. Further research will be required to investigate whether this mutation also plays a role in other populations of Turkic origin.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, genes, mutation, genetic predisposition, ethnic, *BRCA1*

For citation: Bermisheva M.A., Zinnatullina G.F., Gilyazova I.R. et al. Prevalence of *BRCA1* c.5161C>T mutation in cancer patients from Bashkortostan. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(4):84–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-84-93.

ВВЕДЕНИЕ

По данным проекта GLOBOCAN 2020, рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ) входят в десятку самых распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [1]. Уровень заболеваемости РМЖ в некоторых развитых регионах (Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке) почти в 3 раза выше, чем в развивающихся (Южной и Центральной Азии, Средней и Восточной Африке) [2]. Кроме того, РМЖ занимает 1-е место по уровню смертности у женщин (15,5 % случаев смерти от рака в мире ежегодно) [1].

По данным Минздрава Республики Башкортостан, злокачественные новообразования молочных желез диагностированы у более чем 14 тыс. жительниц региона. Только в 2019 г. диагноз «РМЖ» впервые установлен у 1810 женщин. В Республике Башкортостан в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями данное заболевание с 2011 г. занимает 1-е место [3].

Рак яичников – гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются бессимптомным течением на раннем этапе развития и диагностируются на более распространенной стадии болезни. В отношении данной патологии отсутствуют эффективные методы активного скрининга для выявления злокачественного процесса на ранних стадиях. По состоянию на 2020 г. в глобальном масштабе РЯ занимает 7-е место среди онкологических заболеваний у женщин [2]. Рак яичников характеризуется худшим прогнозом течения заболевания по сравнению со всеми видами злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин.

Согласно мировой статистике за 2020 г., уровень смертности от отданной патологии составляет 4,2 % [4]. Более 70 % случаев рака яичников диагностируются на III или IV стадии опухолевого процесса, при этом 5-летняя выживаемость составляет менее 45 %. В Республике Башкортостан отмечается тенденция к росту заболеваемости РЯ: с 14,3 случая на 100 тыс. женского

населения в 2012 г. до 16,1 случая в 2020 г. В 2019 г. злокачественные новообразования яичников были диагностированы у 365 женщин [3]. Если в структуре смертности женщин Башкортостана злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес (18,4 %), то РЯ занимает 6-е место (6,2 %).

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности у мужчин после рака легких и составляет 7 % от впервые установленных злокачественных новообразований у мужчин (15 % в развитых странах). Ежегодно в мире выявляется более 1,2 млн новых случаев РПЖ. Число случаев смерти от данного заболевания превышает 350 000 [5]. В Республике Башкортостан за 2019 г. было выявлено 1045 пациентов с РПЖ [3]. Риск возникновения и развития этой патологии тесно связан с семейным анамнезом. Заболеваемость РПЖ в семьях, у членов которых были обнаружены злокачественные новообразования, считается одной из самых высоких [6].

Генетическая предрасположенность – один из важных факторов развития онкологических заболеваний. Так, около 5–10 % случаев РМЖ являются наследственными. Патогенные варианты в генах предрасположенности к РМЖ – *BRCA1* и *BRCA2* – составляют лишь 25–40 % случаев семейного РМЖ. Унаследованные патогенные варианты этих генов обуславливают высокий риск возникновения не только злокачественных новообразований молочных желез, но и серозной карциномы яичников, маточных труб и брюшины. Риск развития других видов рака, таких как РПЖ, рак поджелудочной железы, меланома, также повышается при наличии мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Патогенные варианты этих генов обладают высокой пенетрантностью и наследуются по аутосомно-доминантному типу. У гетерозиготных носителей мутации в гене *BRCA1* риск развития РЯ на протяжении жизни выше на 39–44 %, РМЖ – на 55–72 % [7]. Известно, что дефекты генов *BRCA1* и *BRCA2* являются факторами риска агрессивного РПЖ, а также РМЖ у мужчин. Кумулятивный

риск развития РПЖ к возрасту 85 лет составляет 29 % для носителей мутаций в гене *BRCA1* и 60 % — для носителей мутаций в гене *BRCA2* [8].

Во многих странах скрининг на мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* давно перешел из исследовательской лаборатории в клиническую практику как рутинное генетическое тестирование. Паттерн молекулярных *BRCA*-изменений варьирует среди этнических групп и регионов, что усложняет процесс выбора подходящих мутаций для тестирования. В российских лабораториях часто используется ПЦР-панель (полимеразная цепная реакция), позволяющая выявить 8 мутаций, включающих с. 5266dupC (5382insC), с. 181T>G (300T>G), с.4034delA (4153delA), с.1961del (2080delA), с.68_69del (185delAG), с. 3700_3704del (3819delGTAAA) и с.3756_3759del (3875delGTCT) в гене *BRCA1* и с. 5946delT (6174delT) в гене *BRCA2*, которая, согласно ряду исследований, не отражает истинной картины распространения мутаций *BRCA1/BRCA2* в разных популяциях России [9, 10]. Актуально создание диагностических тест-систем, включающих адапти-

рованную для жителей РФ панель мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ или РЯ.

В ходе исследования А.Г. Никитина и соавт. у пациенток с РМЖ и РЯ, проходивших обследование и лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан (Казань), была выявлена высокая частота мутации с.5161C>T в гене *BRCA1* у женщин башкирского происхождения [10]. Анализ данного патогенного варианта в нашей группе больных РМЖ и РЯ не проводился, поэтому мы оценили частоту мутации с.5161C>T в гене *BRCA1* у проживающих в Республике Башкортостан пациентов с *BRCA*-ассоциированными онкологическими заболеваниями.

Многочисленные исследования показывают, что генетическая структура популяций отражается на генетической архитектуре наследственных заболеваний [11]. В этом плане Республика Башкортостан представляет особый интерес. В регионе проживают народы, относящиеся к разным лингвистическим группам и антропологическим типам и имеющие сложную

Таблица 1. Характеристика выборки больных раком молочной железы, яичников и предстательной железы

Table 1. Characteristics of breast, ovarian and prostate cancer patients

Показатель Parameter	Пациенты с раком молочной железы (n = 384), абс. (%) Breast cancer patients (n = 384), abs. (%)	Пациенты с раком яичников (n = 97), абс. (%) Ovarian cancer patients (n = 97), abs. (%)	Пациенты с раком предстательной железы (n = 215), абс. (%) Prostate cancer patients (n = 215), abs. (%)
Возраст, лет: Age, years:			
≤30	4 (1,0)	0 (0)	0 (0)
31–40	55 (14,3)	7 (7,2)	3 (1,4)
41–50	134 (34,9)	33 (34,0)	18 (8,4)
51–60	102 (26,6)	40 (41,2)	45 (20,9)
61–70	66 (17,2)	14 (14,4)	102 (47,4)
≥71	23 (6,0)	3 (3,1)	47 (21,9)
Этническая принадлежность: Ethnic group:			
татары tatars	246 (64,1)	78 (80,4)	125 (58,1)
башкиры bashkirs	123 (32,0)	16 (16,5)	90 (41,9)
метисы mixed origin patients	15 (3,9)	3 (3,1)	0 (0)
Семейная история рака: Family history:			
отягощена yes	27 (7,0)	7 (7,2)	6 (2,8)
не отягощена no	347 (90,4)	87 (89,7)	209 (97,2)
нет информации not available	10 (2,6)	3 (3,1)	0 (0)
Стадия: Stage:			
I	33 (8,6)	10 (10,3)	15 (6,9)
II	235 (61,2)	31 (32,0)	17 (7,9)
III	101 (26,3)	41 (42,3)	159 (74)
IV	15 (3,9)	15 (15,4)	24 (11,2)

историю формирования и развития. Основными этническими группами, населяющими территорию республики, являются русские, башкиры и татары (90 % населения республики). В Башкортостане проживает около 4 млн человек. Большое значение в исследовании генетической эпидемиологии наследственных форм онкологических заболеваний имеет популяционный подход.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 384 пациентки с РМЖ, 97 больных РЯ, 215 пациентов с РПЖ и 700 человек без онкологических заболеваний на момент опроса и забора крови, которые составили контрольную группу. Забор биологического материала у больных со злокачественными новообразованиями проводили на базе Клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан (Уфа), онкологического отделения городской клинической больницы № 1 (Стерлитамак), а также клиники Башкирского государственного медицинского университета (Уфа) в период с 2007 по 2021 г. Образцы периферической крови онкологических пациентов были взяты в пробирки с консервантом этилендиаминтетрауксусной кислоты. ДНК выделяли из лейкоцитов крови методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции.

Выборка пациентов с РМЖ, РЯ и РПЖ сформирована без учета семейной истории онкологических заболеваний. В ходе исследования уточнялись данные об этнической принадлежности больных путем опроса и определения национальности родителей в 3 поколениях. В данное исследование были включены лица татарской и башкирской этнической принадлежности, а также метисы от смешанных браков (татары/башкиры, татары/русские, башкиры/русские). Краткая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Ранее в группе пациенток с РМЖ и РЯ был проведен анализ мутаций с. 5266dupC, с. 181T>G и с.4035delA в гене *BRCA1* [9]. Контрольная группа собрана в период с 2007 по 2021 г. В нее вошли неродственные практически здоровые индивиды (без онкологической патологии на момент забора крови), которые по полу, возрасту, этнической принадлежности и территории проживания соответствовали группе больных. Средний возраст женщин контрольной группы составил $46 \pm 10,3$ года (от 18 до 84 лет), мужчин — $68,4 \pm 7,3$ года (от 40 до 82 лет).

АНАЛИЗ МУТАЦИИ

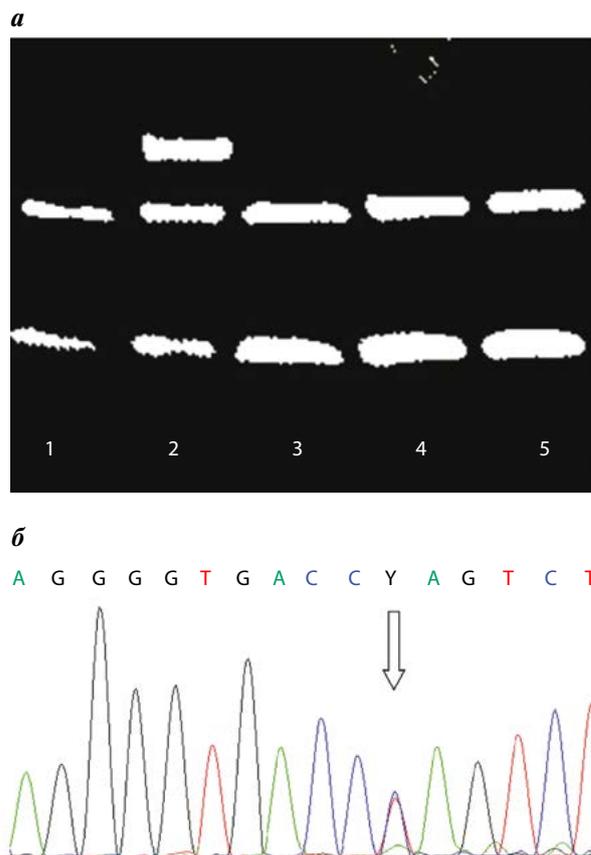
Праймеры были синтезированы в НПК «Синтол». Поиск мутации *BRCA1**с.5161C>T выполнен методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с использованием эндонуклеазы рестрикции *Bse*II (SibEnzyme). Амплифицированный фрагмент (209 п.н.) гена, содержащий мутантный аллель, после рестрикции не расщепляется. Все случаи наличия

мутации в гене подтверждены прямым ресеквенированием (см. рисунок). Очищенные фрагменты ДНК секвенировали с использованием набора для секвенирования BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора ABI 3500 (Applied Biosystems, Foster City, Калифорния, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вариант NM_007294.4: с.5161C>T (VIC-номенклатура — 5280C>T) в 19-м экзоне гена *BRCA1* приводит к формированию преждевременного стоп-кодона p.Gln1721Ter и синтезу укороченного белка, вследствие чего происходит потеря функции *BRCA1*. Вариант *BRCA1**с.5161C>T является клинически патогенным (ClinVar) и ассоциирован с развитием злокачественных новообразований, в частности РМЖ, РЯ и РПЖ.

В изученной группе пациентов с РМЖ выявлены 3 гетерозиготных носителя *BRCA1**с.5161C>T-варианта



Детекция мутации с.5161C>T в гене *BRCA1*: а — определение мутации с.5161C>T в гене *BRCA1* методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов; б — секвенирование 19-го экзона гена *BRCA1* (фрагмента нуклеотидной последовательности ДНК). Мутация выявлена в гетерозиготном состоянии у пациентки с раком молочной железы. Дорожки 1, 3, 4, 5 — пробы с генотипом *norm/norm*, 2 — гетерозигота с.5161C>T/*norm*

Detection of the c.5161C>T mutation in the *BRCA1* gene: a — identification of the *BRCA1* mutation c.5161C>T using restriction fragment length polymorphism; б — direct sequencing of exon 19 in the *BRCA1* gene. Breast cancer patient is heterozygous for c.5161C>T mutation. Tracks 1, 3, 4, 5 — samples with genotype *norm/norm*, 2 — heterozygote c.5161C>T/*norm*

(табл. 2). У 2 из них РМЖ установлен в пременопаузальном возрасте (до 42 лет). Все женщины принадлежат к татарской этнической группе. В 1 случае у матери пробанда диагностирован РЯ, а также отягощенный онкологический анамнез у других членов семьи. У 1 пациентки было заболевание стадии I, у 2 — стадии II (см. табл. 2). Опухоли не имели рецепторов к эстрогену, прогестерону и HER2. Во всех случаях отмечен высокий уровень пролиферативной активности. Как известно, у носительниц мутации в гене *BRCA1* чаще всего развиваются опухоли трижды негативного РМЖ, характеризующегося агрессивным течением и отсутствием рецепторов для терапевтического воздействия. Мутация определена и в группе женщин с эпителиальным РЯ. Так, у носительницы *BRCA1**с.5161С>Т в возрасте 46 лет диагностирован РЯ (гистологический тип — серозная карцинома высокой степени злокачественности), что свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса. Информации об онкологическом анамнезе близких родственников данной пациентки нет. Женщина принадлежит к татарской этнической группе.

В группе РПЖ выявлены 2 носителя варианта *BRCA1**с.5161С>Т — оба татарской этнической принадлежности. Заболевание диагностировано в возрасте 56 и 57 лет (уровень простатического специфического антигена — 17,98 нг/мл и 26,4 нг/мл соответственно). Отягощенный онкологический анамнез у других членов семьи пациенты отрицают. Обоим больным выполнена радикальная простатэктомия. Гистологический тип опухоли — ацинарная аденокарцинома. По классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis), у 1-го пациента было заболевание T3N0M0, у 2-го — T3bN1M0; индекс Глисона — 9 (5 + 4) и 8 (4 + 4) соответственно. На фоне проводимой терапии у больных отмечалось агрессивное течение заболевания.

В контрольной группе также выявлены 2 носителя патогенного варианта *BRCA1**с.5161С>Т: у 1 мужчины татарской этнической принадлежности в возрасте 61 года выявлено злокачественное новообразование правого легкого (гистологический тип — плоскоклеточный неороговевающий рак T3N0M0). После радикальной операции (пульмонэктомии) адъювантная химиотерапия не была проведена в связи с возникшими послеоперационными осложнениями. Через 2 года после хирургического вмешательства установлено прогрессирование заболевания: выявлены множественные метастазы в легких, печени, костях. После проведения 4 курсов химиотерапии в режиме гемцитабин + карбоплатин получен частичный ответ опухоли. Второй носитель патогенного варианта *BRCA1**с.5161С>Т — мужчина татарской этнической принадлежности — входил в контрольную группу, находился под динамическим наблюдением по поводу болезни Паркинсона. В возрасте 67 лет заболел вирусной пневмонией, имеющей осложненное течение, которая привела к летальному исходу. За период

наблюдения злокачественного процесса выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген опухолевого супрессора *BRCA1* — один из ключевых генов предрасположенности к развитию РМЖ и РЯ. Его важнейшей функцией является сохранение стабильности генома. Общая распространенность мутаций зародышевой линии в гене *BRCA1* у здоровых женщин составляет 0,11 % [12]. На сегодняшний день в этом гене идентифицировано множество мутаций, некоторые из которых обнаружены в не связанных близким родством семьях, а также в разных географических регионах и популяциях. В этом случае мутация имеет так называемый эффект основателя и встречается с более высокой частотой в определенной популяции вследствие дрейфа генов. Мутации с эффектом основателя в гене *BRCA1* определены у евреев ашкенази, поляков, белорусов, японцев, чилийцев и др. [13–17]. В российской популяции также выявлены мутации, которые чаще встречаются у индивидов славянского происхождения. В настоящее время многочисленные исследовательские группы ведут активный поиск нарушений в генах, ассоциированных с онкологическими заболеваниями в разных этнических группах, проживающих в России.

В одной из работ 2020 г. представлены данные о том, что мутация *BRCA1**с.5161С>Т часто встречается у пациенток с наследственным РМЖ / РЯ башкирской этнической принадлежности (6,9 % случаев), тогда как у татар ее частота снижается до 0,8 % [10]. К сожалению, нет информации о размере исследуемой группы женщин башкирского происхождения. Мы предположили, что это была малочисленная по объему выборка, поэтому представленные значения частоты встречаемости данного мутантного варианта могут искажать истинную картину его распространенности в Волго-Уральском регионе. Татары и башкиры принадлежат к одной языковой группе. Они длительное время проживают на смежных территориях этого региона, имеют тесные исторические, культурные и политические контакты. По данным генетических исследований, наиболее близки к татарам северо-западные башкиры. Необходимо отметить, что сами башкиры различаются между собой и для них характерен высокий уровень внутривнутрипопуляционного разнообразия, а у некоторых субэтнических групп четко прослеживается эффект основателя [18]. В Башкортостане наиболее многочисленными национальными группами являются башкиры и татары.

Мы провели генотипирование мутации *BRCA1**с.5161С>Т у больных РМЖ, РЯ, РПЖ и здоровых индивидов татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Башкортостане. Гетерозиготные носители данного варианта выявлены во всех 3 выборках пациентов с онкологическими заболеваниями (у женщин и мужчин татарской

Таблица 2. Клинические характеристики больных раком молочной железы, яичников и предстательной железы – носителей мутации с.5161C>T в гене BRCA1
Table 2. Clinical characteristics of BRCA1 mutation с.5161C>T carriers among patients with breast, ovarian or prostate cancer

Пациент Patient	Диагноз/ID Diagnosis/ID	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадия по TNM TNM stage	Гистологический тип Histology	Степень злокачественности Grade	Статус рецепторов Receptor status	Семейная история онкологических заболеваний Family history of oncological diseases	Этническая принадлежность Ethnic origin
1	РМЖ/188bc BC/188bc	Ж F	40	T2N1M0	Инвазивная карцинома Invasive carcinoma	G3	ER– PR– HER2–	Не отягощена Negative	Татарка Tatar
2	РМЖ/465bc BC/465bc	Ж F	51	T1N0M0	Инвазивная карцинома Invasive carcinoma	G3	ER– PR– HER2–	Мать – РЯ, сестра – рак щитовидной железы, отец – рак легкого Mother –OC, sister – thyroid cancer, father – lung cancer	Татарка Tatar
3	РМЖ/615bc BC/615bc	Ж F	41	T2N0M0	Инвазивная карцинома Invasive carcinoma	G2	ER– PR– HER2–	Не отягощена Negative	Татарка Tatar
4	РЯ/312oc OC/312oc	Ж F	46	T3cN2M0	Высококлеточная серозная карцинома High-grade serous carcinoma	G3	Нет данных No data	Нет данных No data	Татарка Tatar
5	РПЖ/345pc PC/345pc	М M	56	T3N0M0	Ацинарная аденокарцинома Acinar adenocarcinoma	G3	–	Не отягощена Negative	Татарин Tatar
6	РПЖ/274pc PC/274pc	М M	57	T3bN1M0	Ацинарная аденокарцинома Acinar adenocarcinoma	G3	–	Не отягощена Negative	Татарин Tatar

Примечание. ID – идентификационный номер образца; РМЖ – рак молочной железы; РЯ – рак яичников; РПЖ – рак предстательной железы; Ж – женщина, М – мужчина; ER – рецептор эстрогена, Pr – рецептор прогестерона, HER2 – рецептор эпидермального фактора роста.

Note. ID – the identification number of the sample; BC – breast cancer; OC – ovarian cancer; PC – prostate cancer; F – woman, M – man; ER – estrogen receptor, Pr – progesterone receptor, HER2 – epidermal growth factor receptor.

Таблица 3. Частота мутации с.5161C>T в гене BRCA1 у пациенток с раком молочной железы и яичников (по данным литературы)
 Table 3. Carrier frequency for BRCA1 mutation с.5161C>T in different breast/ovarian cancer studies

Исследуемая группа Study cohort	Этническая группа/регион Ethnic group/or region	Размер выборки/ общее число пациентов, абс. Sample size/total number of patients, abs.	Частота, % Frequency, %	Метод Method	Источник Reference
Пациенты с наследственными онкологическими синдромами (Казань, Россия) Patients with hereditary oncological syndromes (Kazan, Russia)	Башкиры Bashkirs Татары Tatars Русские Russians В целом Total	Нет данных No data Нет данных No data Нет данных No data 1644	6,9 0,8 0 0,5	NGS (34 гена) NGS (34 genes)	А.Г. Никитин и соавт. [10] A.G. Nikitin et al. [10]
Пациенты с наследственными РЯ и РМЖ (Казань, Москва, Россия) Patients with hereditary ovarian and breast cancer (Kazan, Moscow, Russia)	Татары Tatars Славяне Slavs	2/139 0/67	1,4 0	NGS (34 гена) NGS (34 genes)	О.И. Бровкина и соавт. [26] O.I. Brovkina et al. [26]
Пациенты с высоким риском развития РЯ и РМЖ Patients at high risk of developing ovarian and breast cancer	Арабские мусульмане (Палестина) Arab muslims (Palestine)	1/45	2,2	Секвенирование гена BRCA1, гетеродуплексный анализ BRCA1 sequencing, heteroduplex analysis	У. Лайтман и соавт. [19] У. Laitman et al. [19]
Пациенты с семейным РМЖ Patients with familial breast cancer	Восточный Китай East China	1/62	1,6	Секвенирование гена BRCA1 BRCA1 sequencing	У. Сао и соавт. [20] W. Cao et al. [20]
Пациентки с трижды негативным РМЖ Patients with triple negative BC	Германия Germany	2/100	2,0	Секвенирование гена BRCA1 BRCA1 sequencing	А. Мюендлейн и соавт. [21] A. Muendlein et al. [21]
Женщины с РМЖ до 40 лет Women with breast cancer before 40 years of age	Иордания Jordan	1/616	0,16	NGS BRCA1 / BRCA2	Н. Абдел-Разаeq и соавт. [22] H. Abdel-Razeq et al. [22]
Пациентки с РМЖ и РЯ с отягощенным семейным анамнезом Patients with breast cancer and breast cancer with a burdened family history	Иордания Jordan	1/180	0,5	NGS BRCA1 / BRCA2	М. Абу-Хелал и соавт. [23] M. Abu-Helal et al. [23]
Пациентки с РМЖ Patients with breast cancer	Россия, Москва Russia, Moscow	2/4440	0,04	ONCOBRCA-панель и NGS BRCA1 / BRCA2 ONCOBRCA panel and NGS BRCA1 / BRCA2	Г.П. Снигирева и соавт. [27] G.P. Snigireva et al. [27]
Пациентки с РМЖ и РЯ Patients with breast/ovarian cancer	Россия, Санкт-Петербург Russia, Saint-Petersburg	0/785	0	Секвенирование генов BRCA1 и BRCA2 по Сэнгеру или NGS Full-length sequencing of the entire BRCA1 and BRCA2 coding region	А.Р. Соколенко и соавт. [25] A.P. Sokolenko et al. [25]

Примечание. NGS – секвенирование следующего поколения.

Note. NGS – next-generation sequencing.

этнической принадлежности): у пациентов с РМЖ – в 3 из 246 (1,2 %) случаев, с РЯ – в 1 из 78 (1,3 %) случаев, с РПЖ – в 2 из 125 (1,6 %) случаев. В выборках больных и здоровых индивидов – башкир – данная мутация не обнаружена.

Анализ данных литературы показал, что мутация *BRCA1**с.5161С>Т имеет широкий географический ареал (табл. 3). Одно из первых сообщений о выявленной замене 5280С>Т в 19-м экзоне гена *BRCA1* было представлено израильскими авторами: мутация выявлена у женщины арабского происхождения с РМЖ [19]. В работе китайских исследователей эта мутация обнаружена у пациентки с РМЖ 32 лет, у матери которой РЯ, а у сестры – билатеральный РМЖ [20]. Названная мутация выявлена и у 2 пациенток с трижды негативным РМЖ из Германии, у 1 из них в семье встречался РМЖ [21]. В группах женщин молодого возраста с РМЖ и пациенток с РЯ из Иордании также был определен вариант *BRCA1**с.5161С>Т [22, 23]. Многочисленные российские исследования показали, что в западной части России он встречается редко [24, 25] и его частота увеличивается в Волго-Уральском регионе [10, 26].

Интересным фактом стало обнаружение варианта *BRCA1**с.5161С>Т у 2 мужчин из контрольной группы. У 1 из них через 10 лет с момента забора биологического материала был диагностирован рак легкого. Данное заболевание в основном связано с воздействием окружающей среды, особенно с курением, в то время как роль генетических факторов с высокой пенетрантностью в развитии данной патологии неизвестна. В ряде исследований показано, что у носителей патогенных вариантов (наследственных/соматических) в генах *BRCA1* и *BRCA2* встречается рак легкого. Также продемонстрировано, что у пациентов с этим заболеванием, которые являются носителями мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, наблюдаются высокие показатели частоты ответа на лечение (препараты платины) и общей выживаемости [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что наличие варианта *BRCA1**с.5161С>Т объясняет около 1,3 % случаев РМЖ, РЯ и РПЖ у татар. У башкир данная мутация не выявлена, что значительно отличается от данных, представленных в работе А.Г. Никитина с соавт.

Скрининг специфических мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые встречаются с высокой частотой в определенных группах населения, может быть неоптимальным инструментом для выявления здоровых людей, которые в настоящее время не имеют онкологического заболевания, но находятся в группе повышенного риска развития данной патологии. Важно отметить, что исследования в области молекулярной эпидемиологии злокачественных новообразований важны не только для профилактики и диагностики, но и для выбора тактики лечения. Продемонстрировано, что у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ применение олапариба повышает общую выживаемость без прогрессирования и значительно снижает риск развития рецидивов. В одной из новых работ опубликованы результаты международного исследования, в котором анализировалось лечение больных РМЖ с наследственными *BRCA*-мутациями.

Было продемонстрировано значительное снижение риска рецидива РМЖ у пациентов с высоким риском при применении препаратов, блокирующих восстановление ДНК опухолевых клеток. А.Н.Трутт с соавт. представили результаты международного исследования по лечению *BRCA*-ассоциированного РМЖ на ранней стадии заболевания. Пациенты были рандомизированы после радикального лечения в 2 группы: перорального приема олапариба (PARP-ингибитора) в течение года и плацебо в соотношении 1: 1. Терапия олапарибом в адьювантном режиме в течение 1 года привела к значительному снижению риска развития рецидива РМЖ [29].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – a branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shakhzadova. Moscow: 2020. 252 p. (In Russ.)].
4. Cancer fact sheets. *Cancer today*. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
6. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012;30(2):143–8. DOI: 10.1007/s00345-011-0801-1.
7. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
8. Nyberg T., Frost D., Barrowdale D. et al. Prostate cancer risks for male *BRCA1*

- and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Eur Urol* 2020;77(1):24–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
9. Бермишева М.А., Богданова Н.В., Гилязова И.Р. и др. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы. *Генетика* 2018;54(2):233–42. [Bermisheva M.A., Bogdanova N.V., Gilyazova I.R. et al. Ethnic features of genetic susceptibility to breast cancer. *Genetika = Genetics* 2018;54(2):226–34. (In Russ.)].
 10. Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С. и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций ONCOBRCA: биоинформационные проблемы и решения. *Клиническая практика* 2020;11(1):21–9. [Nikitin A.G., Brovkina O.I., Khodyrev D.S. et al. Creating a public mutation database oncoBRCA: bioinformatic problems and solutions. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice* 2020;11(1):21–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract25860.
 11. Этногеномика народов Центральной Евразии: структура генофонда и молекулярно-генетические основы наследственной патологии. Под ред. проф. Е.К. Хуснутдиновой. Уфа: Гилем, 2014. 488 с. [Ethnogenomics of the peoples of Central Eurasia: the structure of the gene pool and the genetics of hereditary pathology. Ufa: Gilem, 2014. 488 p. (In Russ.)].
 12. Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R. et al. A Population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(5):440–51. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936.
 13. Levy-Lahad E., Catane R., Eisenberg S. et al. Founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997;60(5):1059–67.
 14. Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T. et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer* 2019;145(12):3311–20. DOI:10.1002/ijc.32492.
 15. Savanevich A., Ashuryk O., Cybulski C. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in ovarian cancer patients from Belarus: update. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2021;19:13. DOI: 10.1186/s13053-021-00169-y.
 16. Yoshida R., Watanabe C., Yokoyama S. et al. Analysis of clinical characteristics of breast cancer patients with the Japanese founder mutation *BRCA1* L63X. *Oncotarget* 2019;10(35):3276–84. DOI: 10.18632/oncotarget.26852.
 17. Alvarez C., Tapia T., Perez-Moreno E. et al. *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations account for 78 % of germline carriers among hereditary breast cancer families in Chile. *Oncotarget* 2017;8(43):74233–43. DOI: 10.18632/oncotarget.18815.
 18. Юсупов Ю.М., Схаляхо Р.А., Агджо-ян А.Т. и др. Анализ генофонда юго-восточных башкир в контексте их родовой структуры (по данным о полиморфизме γ-хромосомы). *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология* 2019;4:54–66. [Yusupov Y.M., Skhalyakho R., Agdzhoyan A.T. et al. Analysis of the gene pool of the south eastern bashkirs in the context of their clan structure (according to the γ chromosome polymorphism). *Moscow University Anthropology Bulletin. Anthropology* 2019;4:54–66. (In Russ.)]. DOI: 10.32521/2074-8132.2019.4.054-066.
 19. Laitman Y., Borstein R.T., Stoppa-Lyonnet D. et al. Germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes in ethnically diverse high risk families in Israel *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(2):489–95. DOI: 10.1007/s10549-010-1217-0.
 20. Cao W., Wang X., Gao Y. et al. *BRCA1* Germ-line mutations and tumor characteristics in eastern chinese women with familial breast cancer. *Anat Rec (Hoboken)* 2013;296(2):273–8. DOI: 10.1002/ar.22628.
 21. Muendlein A., Rohde B.H., Gasser K. et al. Evaluation of *BRCA1/2* mutational status among German and Austrian women with triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(11):2005–12. DOI: 10.1007/s00432-015-1986-2.
 22. Abdel-Razeq H., Abujamous L., Abunasser M. et al. Prevalence and predictors of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations among young patients with breast cancer in Jordan. *Sci Rep* 2021;11:14906. DOI: 10.1038/s41598-021-94403-1.
 23. Abu-Helalah M., Azab B., Mubaidi R. et al. *BRCA1* and *BRCA2* genes mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *Sci Rep* 2020;10:17573. DOI: 10.1038/s41598-020-74250-2.
 24. Новикова Е.И., Кудинова Е.А., Боженко В.К., Солодкий В.А. Характеристика *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы в российской популяции. *Вестник РГМУ* 2021;1:26–32. [Novikova E.I., Kudinova E.A., Bozhenko V.K., Solodkiy V.A. Characteristics of *BRCA*-associated breast cancer in the population of the Russian Federation. *Vestnik RGMU* 2021;1:26–32. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.006.
 25. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I. et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184(1):229–35. DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
 26. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Еникеев Р.Ф. и др. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;2(13):61–7. [Brovkina O.I., Gordiev M.G., Enikeev R.F. et al. Reparation system genes: population differences in hereditary ovarian and breast cancer determined by next-generation sequencing. *Tumors of female reproductive system* 2017;2(13):61–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67.
 27. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И. и др. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного *RCA*-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):54–65. [Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I. et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary *BRCA*-associated breast cancer. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):54–65. (In Russ.)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-002.
 28. Kadouria L., Rottenberga Y., Zicka A. et al. Homologous recombination in lung cancer, germline and somatic mutations, clinical and phenotype characterization. *Lung Cancer* 2019;137:48–51. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.09.008.
 29. Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B. et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394–405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215.

Вклад авторов

М.А. Бермишева: разработка дизайна исследования, проведение экспериментальных исследований, обработка полученных данных, анализ научной литературы по теме статьи, редактирование статьи;
Г.Ф. Зиннатуллина: сбор материала, клиническая характеристика пациентов, обработка полученных данных, написание текста статьи;
И.Р. Гилязова: обработка полученных данных;
Е.А. Иванова, Д.Д. Асадуллина: проведение экспериментальных исследований;
С.О. Потапов: сбор материала;
А.Т. Мустафин, Р.Р. Ишемгулов: сбор материала, клиническая характеристика пациентов;
В.Н. Павлов, Ш.Х. Ганцев, Э.К. Хуснутдинова: редактирование статьи.

Authors' contribution

M.A. Bermisheva: development of research design, experimental research, processing of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article editing;
G.F. Zinnatullina: collection of material, clinical characteristics of patients, processing of the data obtained, article writing;
I.R. Gilyazova: processing of the received data;
E.A. Ivanova, D.D. Asadullina: conducting experimental studies;
S.O. Potapov: collecting material;
A.T. Mustafin, R.R. Ishemgulov: collection of material, clinical characteristics of patients;
V.N. Pavlov, Sh.K. Gantsev, E.K. Khusnutdinova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Бермишева / M.A. Bermisheva: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>
Г.Ф. Зиннатуллина / G.F. Zinnatullina: <https://orcid.org/0000-0001-8369-3399>
И.Р. Гилязова / I.R. Gilyazova: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
Е.А. Иванова / E.A. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>
Д.Д. Асадуллина / D.D. Asadullina: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>
С.О. Потапов / S.O. Potapov: <https://orcid.org/0000-0001-6494-0446>
А.Т. Мустафин / A.T. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0001-9497-5244>
Р.Р. Ишемгулов / R.R. Ishemgulov: <https://orcid.org/0000-0001-9521-4957>
Ш.Х. Ганцев / Sh.K. Gantsev: <https://orcid.org/0000-0003-2047-963X>
В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>
Э.К. Хуснутдинова / E.K. Khusnutdinova: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (№ АААА-А16-116020350032-1), Программы развития биоресурсных коллекций (№ 007-030164/2), а также с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Биомика» и Уникальной научной установки «КОДИНК».

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia (No. ААААА16-116020350032-1), the Program for the development of Bioresource collections (No. 007-030164/2), and also with the use of the equipment of the Biomika Collective Use Center and the Unique scientific installation "KODINK".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Института биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the bioethical committee of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of Russian Academy of Sciences. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.09.2021. **Принята к публикации:** 24.11.2021.

Article submitted: 27.09.2021. **Accepted for publication:** 24.11.2021.