Частота патогенных вариантов в генах онкосупрессорах *BRCA1* и *BRCA2* в популяционной выборке и у лиц с раком молочной железы или раком яичников

Лимонова А.С.¹, Мешков А.Н.¹, Ершова А.И.¹, Киселева А.В.¹, Скирко О.П.¹, Климушина М.В.¹, Сотникова Е.А.¹, Курилова О.В.¹, Ефимова И.А.¹, Любченко Л.Н.², Филиппова М.Г.², Полозников А.А.³, Куценко В.А.¹, Покровская М.С.¹, Драпкина О.М.¹

1 — ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
101990 г. Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3

2 — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России
115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24

3 — МНИОИ имени П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
125284 г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Развитие молекулярно-генетических исследований позволило определить мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, приводящие к возникновению наследственных форм рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ). Проведение генетического тестирования открывает возможности осуществления ранней диагностики и направленной профилактики. Цель: сравнить распространенность патогенных вариантов в гене *BRCA1* и *BRCA2* у больных с верифицированным РМЖ/РЯ и в популяционной выборке женщин без онкологических заболеваний. Было включено 156 больных с диагнозом РМЖ/РЯ и 359 женщин без онкологических заболеваний из популяционной выборки ЭССЕ-Вологда. Для генетического анализа использована диагностическая панель, разработанная в ФГБУ «НМИЦ ТПМ», позволяющая выявлять варианты генов *BRCA1* и *BRCA2*. Среди обследованных больных выявлено 5 носителей (3,21%) мутаций в гене *BRCA1* (у 4 человек – rs80357906, 2,56%; у 1 человека – rs80357711, 0,64%) и 1 носитель (0,64%) rs80359550 в гене *BRCA2*. В выборке женщин без онкологических заболеваний носителей не выявлено. При наличии вариантов *BRCA1* (rs80357906, rs80357711) или *BRCA2* (rs80359550) риск развития РМЖ/РЯ повышен как минимум в 2,63 раза ($p=0,0009$). Выявление патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* может способствовать ранней диагностике и своевременной профилактике РМЖ и РЯ.

Ключевые слова: *BRCA1*, *BRCA2*.

Для цитирования: Лимонова А.С., Мешков А.Н., Ершова А.И., Киселева А.В., Скирко О.П., Климушина М.В., Сотникова Е.А., Курилова О.В., Ефимова И.А., Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Полозников А.А., Куценко В.А., Покровская М.С., Драпкина О.М. Частота патогенных вариантов в генах онкосупрессорах *BRCA1* и *BRCA2* в популяционной выборке и у лиц с раком молочной железы или раком яичников. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 26-28.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.26-28

Автор для корреспонденции: Лимонова Алена Сергеевна; e-mail: limonova-alena@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гос. задания №АААА-А18-118041790111-0.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Frequency of pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2* genes in a population-based sample and in patients with breast or ovarian cancer

Limonova A.S.¹, Meshkov A.N.¹, Ershova A.I.¹, Kiseleva A.V.¹, Skirko O.P.¹, Klimushina M.V.¹, Sotnikova E.A.¹, Kurilova O.V.¹, Efimova I.A.¹, Lyubchenko L.N.², Filippova M.G.², Poloznikov A.A.³, Kutsenko V.A.¹, Pokrovskaya M.S.¹, Drapkina O.M.¹

1 — National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia
Petroverigsky per., 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia

2 — N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia
Kashirskoe sh., 24, Moscow, 115478, Russia

3 — P. A. Hertsen MORC - branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia
2nd Botkinsky drive 3, Moscow, 125284, Russia

Progress in genetics and molecular research enabled discovery of mutations in *BRCA1* and *BRCA2*, leading to the development of hereditary breast (BC) and ovarian (OC) cancer. Genetic testing contributes to early diagnosis and targeted prevention of these cancers. *Objective:* To investigate the prevalence of pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2* genes in patients with BC/OC and in a population-based sample without oncological diseases. *Methods:* 156 patients with diagnosed BC/OC were included in the study consecutively. In addition to it, 359 women from a population-based sample ESSE-Vologda were recruited in the study. Variants of *BRCA1* and *BRCA2* were detected using a custom panel. *Results:* Among cancer patients there were 5 carriers (3.21%) of mutations

in *BRCA1* (4 - rs80357906, 2.56%; 1 - rs80357711, 0.64%) and 1 carrier (0.64%) of rs80359550 in *BRCA2*. In a population-based sample no mutations were identified. The presence of *BRCA1* (rs80357906, rs80357711) or *BRCA2* (rs80359550) variants increases the risk of BC/OC at least 2.63 times ($p=0.0009$). **Conclusion:** Detection of pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2* could facilitate early diagnosis and timely prevention of BC and OC.

Keywords: *BRCA1*, *BRCA2*.

For citation: Limonova A.S., Meshkov A.N., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Skirko O.P., Klimushina M.V., Sotnikova E.A., Kurilova O.V., Efimova I.A., Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Poloznikov A.A., Kutsenko V.A., Pokrovskaya M.S., Drapkina O.M. Frequency of pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2* genes in a population-based sample and in patients with breast or ovarian cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 26-28 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.26-28

Corresponding author: Limonova Alena; **e-mail:** limonova-alena@yandex.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (theme No. AAAA-A18-118041790111-0).

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

Accepted: 20.05.2020

Рак молочной железы (PMЖ) и рак яичников (РЯ) являются частой формой онкологических заболеваний среди женского населения. Мутации в генах онкосупрессорах *BRCA1* и *BRCA2* значительно увеличивают индивидуальный риск развития наследственного PMЖ и РЯ. В современных рекомендациях отражены основные мероприятия для ранней диагностики и профилактики PMЖ и РЯ у носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* [1]. Известно о популяционных и географических различиях в спектре и частоте герминальных мутаций. Согласно ряду исследований, преобладающими в России являются такие варианты, как rs80357906, rs80357713 и rs80357711 в гене *BRCA1*, а также rs80359550 в гене *BRCA2* [2]. В неслучайной выборке из 1091 пациентки, наблюдавшихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с гистологически подтвержденным PMЖ, мутация rs80357906 была выявлена у 4,03% больных, rs80357711 – у 0,73%, rs80357713 – 0,09% и rs80359550 – 0,18% [3].

Цель исследования: сравнить распространенность патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* в группе больных PMЖ/РЯ и в популяционной выборке.

Материал и методы

в исследование включено 156 больных с диагностированным PMЖ/РЯ (средний возраст $\pm$ SD: 52 $\pm$ 13 лет), наблюдавшихся в МНИОИ им. П.А. Герцена. В популяционную выборку вошли 359 женщин без онкологических заболеваний (средний возраст $\pm$ SD: 46 $\pm$ 11,5 лет) из популяционного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-Вологда).

Выделение ДНК проводилось с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация ДНК определялась на спектрофотометре NanoPhotometer (Implen, Германия). Геноти-

пы полиморфных вариантов гена *BRCA1* (rs80357713, rs80357711, rs80357906) и *BRCA2* (rs80359550) определяли методом ПЦР в реальном времени в амплификаторе Fast Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США), используя оригинальные праймеры и TaqMan-зонды (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ выполнялся согласно протоколу фирмы-производителя.

Вид распределения оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Частота носителей патогенных вариантов представлена в процентах с 95% доверительными интервалами (ДИ), рассчитанными методом Клоппера-Пирсона. Для сравнения групп использован точный тест Фишера и отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ, уровень значимости 0,05.

Результаты исследования

В выборке больных выявлено 5 носителей патогенных вариантов в гетерозиготном состоянии (3,21%; 95%ДИ: 1,05–7,32%) в гене *BRCA1* (у 4 женщин rs80357906 – 2,56%; 95%ДИ: 0,70–6,43%; у 1 женщины вариант rs80357711 – 0,64%; 95%ДИ: 0,0002–3,52%) и 1 носитель патогенного варианта rs80359550 в гене *BRCA2* (0,64%; 95%ДИ: 0,0002–3,52%). Вариант rs80357713 гена *BRCA1* в группе больных выявлен не был. В популяционной выборке носители исследуемых вариантов не обнаружены. При наличии вариантов гена *BRCA1* (rs80357906, rs80357711) или *BRCA2* (rs80359550) достоверно повышен риск развития PMЖ/РЯ ($p=0,0009$). Из-за отсутствия носителей в выборке женщин без PMЖ/РЯ может быть рассчитана только нижняя граница ДИ ОШ, которая составила 2,63.

Выявленные частоты патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* у больных с PMЖ/РЯ соответствуют данным литературы о распространенности вариантов в российской популяции больных PMЖ/РЯ. Отсутствие патогенного варианта rs80357713 *BRCA1*, вероятно, обусловлено его низкой распространенностью и недостаточной

численностью исследованной выборки. Варианты генов *BRCA1* (rs80357906, rs80357711) или *BRCA2* (rs80359550) достоверно повышают риск развития РМЖ/РЯ, как минимум в 2,63 раза. Своевременное выявление носителей патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* может способствовать ранней диагностике и направленной профилактике РМЖ/РЯ. Финансирование.

Литература

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2019, 18/01/19. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
2. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М.: ИГ РОНЦ 2014; 75.
3. Батенева Е.И., Мешеряков А.А., Любченко Л.Н., Кадочникова В.В., Панишева Л.А., Трофимов Д.Ю., Ребриков Д.В. Частота

одиннадцати мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок. *Уральский медицинский журнал* 2011; (3): 69–73.

References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2019, 18/01/19. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
2. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye i DNK-diaagnostika pri nasledstvennoy predraspolozhennosti k raku molochnoy zhelezy i raku yaichnikov [Medical and genetic counseling and DNA testing in hereditary predisposition to breast and ovarian cancer]. M: IG RONC 2014; 75. (In Russ.)
3. Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Lyubchenko L.N., Kadochnikova V.V., Panischeva L.A., Trofimov D.Yu., Rebrikov D.V. Chastota odinnadtsati mutatsiy genov *BRCA1* i *BRCA2* v neotobrannoy vyborke bol'nykh rakom molochnoy zhelezy rossiyanok [Frequencies of eleven *BRCA1* and *BRCA2* mutations in random sample of russian breast cancer patients]. *Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]* 2011; (3): 69–73. (In Russ.)