

УДК 66.047

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, PALB2, BLM, NBS1 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКЕ ЯИЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЧИПОВ**А.И. Закаморная¹, И.С. Абрамов¹, А.Ю. Иконникова¹, Д.О. Фесенко¹, Т.С. Лисица^{1,2},
Т.В. Наседкина¹**¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Наследственный рак молочной железы и рак яичников (РМЖ/РЯ) составляют не менее 5–10 % от общей заболеваемости РМЖ/РЯ. Описан ряд высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, а также мутации в генах CHEK2, PALB2, NBN, BLM, ATM со средней пенетрантностью, которые повышают риск развития РМЖ/РЯ. Для более точной оценки вклада редких генетических вариантов в риск развития заболевания необходимы исследования больших групп пациентов с РМЖ/РЯ и здоровых доноров что, в свою очередь требует разработки недорогих и эффективных методов генетического скрининга.

Нами разработан биочип для одновременного анализа 13 мутаций: BRCA1 (185delAG, 300T>G, 5382insC, 4153delA, 4158A>G, 3819delGTAAA, 2080delA, 3875delGTCT), BRCA2 (6174delT, 6998insT), CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A, 4 70T>C), ATM (5932G>T), PALB2 (172_175delTTGT), BLM (1642C>T), NBS1 (657del5). Пробоподготовка заключается в проведении мультиплексной одноэтапной ПЦР с одновременным флуоресцентным маркированием ПЦР-продуктов, далее проводится аллель-специфичная гибридизация с олигонуклеотидными зондами на биочипе. Вывод о генотипе делается на основе флуоресцентных сигналов ячеек биочипа.

Для апробации методики было выполнено генотипирование пациентов с РМЖ/РЯ (n=242). Результаты генотипирования приведены в таблице 1. Все выявленные мутации были верифицированы методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Также как и в других исследованиях, наиболее часто обнаруживали мутацию BRCA1 5382insC, она была выявлена у 9,1 % пациентов.

Таблица 1. Частота мутаций у пациентов с РМЖ/РЯ.

Ген	Мутация	Пациенты с РМЖ/РЯ (n=242)	% пациентов с мутацией	Ген	Мутация	Пациенты с РМЖ/РЯ (n=242)	% пациентов с мутацией
BRCA1	5382insC	22	9,1	CHEK2	1100delC	2	0,83
	300T>G	2	0,83		470T>C	7	2,89
	4153delA	1	0,41	ATM	5932G>T	1	0,41
	4158A>G	1	0,41	NBS1	657del5	1	0,41
	185delAG	1	0,41	BLM	1642C>T	1	0,41
	2073delA	1	0,41	PALB2	172–175delTTGT	1	0,41
BRCA2	6174delT	1	0,41				

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (соглашение № 05.604.21.0234, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60419X0234).

ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258–264.