

Молекулярно-генетическое тестирование по профилю «Рак молочной железы»

Ф.И.О. пациента:

Результат анализа

Дата рождения пациента:

Дата выдачи:

Пол:

Направляющее учреждение:

Результаты генетического тестирования

Гены	Полиморфизм/мутация	wt/wt	wt/ variation	variation/ variation	Генотип
Онкомаркеры / Oncology genes					
BRCA1	185delAG rs80357783, 300TG rs28897672, 4153delA rs80357711, 4158AG rs28897689, 5382insC rs80357906	√			wt/wt
BRCA2	6174delT rs80359550	√			wt/wt
CHEK2	1100delC rs555607708	√			wt/wt

Заключение:

- По данному исследованию патологических мутаций не выявлено.

Общая информация

Самым частым онкологическим заболеванием, диагностируемым у женщин, является рак молочной железы. Рак яичников является основной причиной смертельных исходов вследствие бессимптомного течения заболевания на ранних стадиях. Существуют мутации в генах BRCA1 и BRCA2, наличие которых повышает 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 характеризуется более выраженным положительным ответом на проводимое лечение.

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

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

Аллель риска ассоциирован с раком молочной 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. У пациентов славянской популяции, а также 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 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 с.5946delT) гена BRCA2, связанная с делецией нуклеотида тимина, является одной из наиболее частых мутаций, выявляемых при раке молочной железы.

Ген CHEK2 (Чекпойнт-киназа 2 / checkpointkinase 2)

Исследуемый полиморфизм: Ile157Thr (I157T)

Ген CHEK2 кодирует фермент чекпойнт-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 вилообразный 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. Мутации в этом гене часто связаны с синдромом Ли-Фраумени.

Хорошо выраженный фенотип семейного рака часто связан с наследуемыми мутациями в гене TP53. Кроме того, мутации в этом гене часто рассматриваются, как приводящие к саркоме, раку груди и злокачественным опухолям мозга.

Ген CHEK2 регулирует стадии клеточного цикла и апоптоз в ответ на повреждение ДНК, частично, при двухцепочечном разрыве ДНК. Ингибирует фосфатазу CDC25C фосфорилированием в положении Ser-216, предотвращая переход к митозу. Может так же играть роль при мейозе.

Характерные проявления мутации:

Мутации гена CHEK2 характерны для рака молочной железы наряду с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. 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.

Показания к назначению исследования:

1. Наличие в семье заболевших раком молочной железы или яичников.
2. Выявление риска развития рака молочной железы.
3. Рак груди или предстательной железы у мужчин в семье.
4. Наличие в семье других онкологических заболеваний.

Анализ проводили:

Биолог
Врач-генетик