



Москва / 22-23 ноября 2023

**II Конференция по онкоэндокринологии
и аутоиммунным эндокринным заболеваниям**

Э.М. Кагирова¹, Р.И. Хусаинова², И.Р. Миннихметов²

¹ ФГБОУ ВО МЗ РФ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;

² ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Идентификация редких патогенных мутаций при наследственном раке яичников

ВВЕДЕНИЕ.

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности среди гинекологических злокачественных новообразований и является гормонозависимой гетерогенной группой опухолей, каждая из которых имеет различия в патогенезе, спектре и частоте мутаций вовлеченных генов, ответе на терапию и прогнозе течения заболевания. У большинства больных диагностируют III—IV стадии заболевания, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом. Наибольшая роль в развитии РЯ в настоящее время отводится гормональным и генетическим факторам. Около 26% всех случаев рака яичников обусловлены герминальными мутациями в ключевых генах кандидатах и в средне- и низкопенетрантных генах, которые в отдельности обуславливают минимальный риск, но благодаря мультипликативным и/или кумулятивным эффектам могут приводить к относительно высокому риску для носителей. В связи с чем цель нашего исследования заключается в идентификации редких патогенных вариантов у пациенток с РЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из венозной крови 65 женщин. Массовое параллельное секвенирование ДНК (NGS) проведено на платформе MiSeq (Illumina) с использованием набора реагентов «Соло-тест ABC».

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Выявлено 6 (9,2%) патогенных вариантов в генах *ATM*, *BRIP1*, *PPP2R2A*, *FANCL* и *RAD51C* у 10 (15%) пациенток с серозным типом РЯ.

Среди них наибольшее количество патогенных мутаций было идентифицировано в гене *PPP2R2A* - с.1196G>A (p.Arg399His) у троих пациенток (4,6%). Продукт этого гена принадлежит к семейству регуляторных субъединиц В фосфатазы 2. Протеинфосфатаза 2 является одной из четырех основных Ser/Thr-фосфатаз и участвует в отрицательном контроле роста и деления клеток. По данным литературы, данная мутация ассоциирована с наследственным раком простаты в популяциях восточной Азии.

В гене *RAD51C* были обнаружены мутации с.502A>T (p.Arg168Ter) у двоих пациенток (3%) и с.706-2A>G у одной пациентки (1,5%).

Данный ген также входит в число генов гомологичной рекомбинации, которые, как известно, являются супрессорами опухолей.

У двоих пациенток был обнаружен патогенный вариант с.507G>A (p.Gln169=) в гене *BRIP1* (3%), который нарушает консенсусный сайт сплайсинга и является относительно распространенной причиной aberrantного сплайсинга.

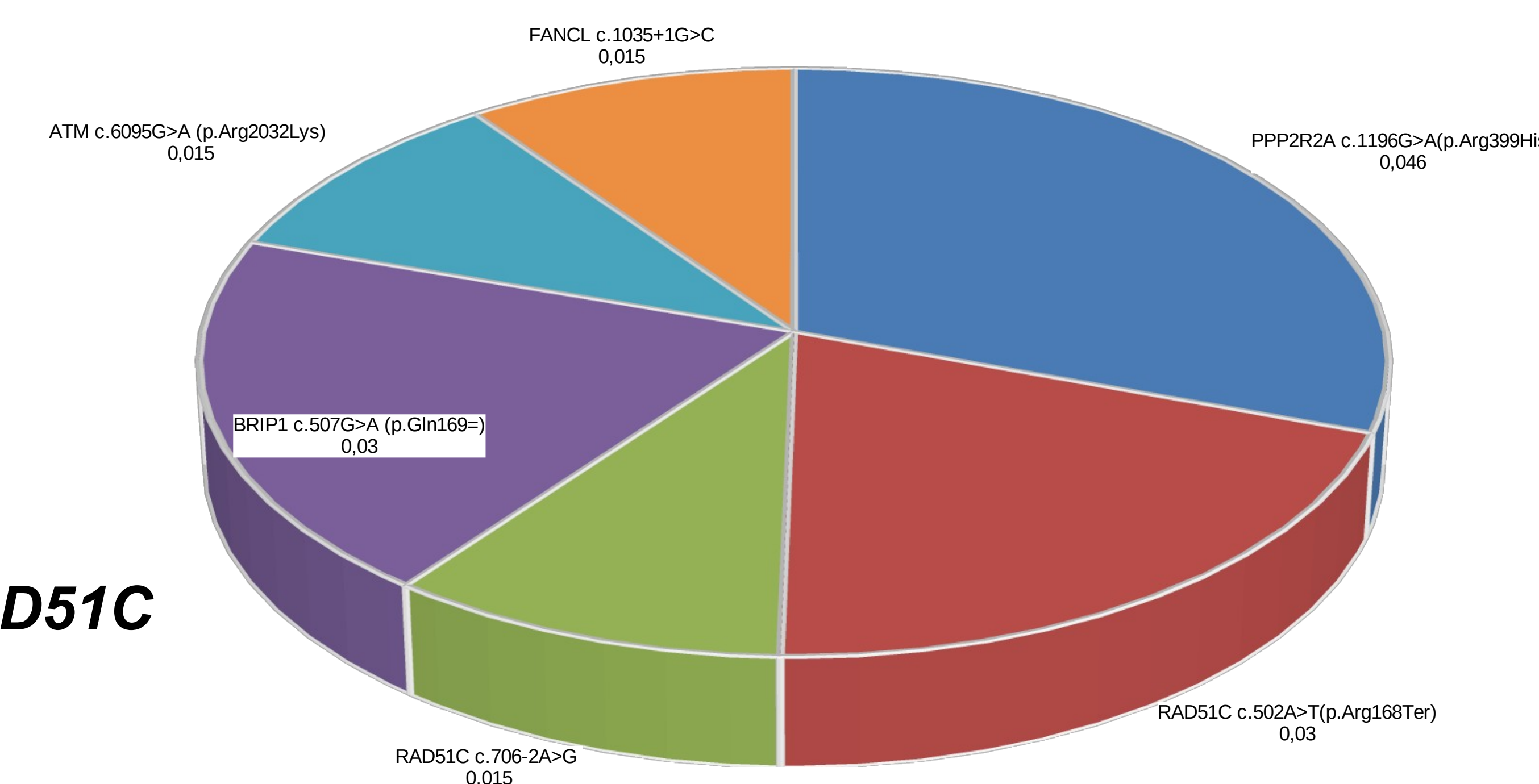
Мутации в генах *ATM* (с.6095G>A(p.Arg2032Lys)) и *FANCL* (с.1035+1G>C) идентифицированы у двоих пациенток с частотой 1,5% каждая.

При мутациях гена *ATM* и *FANCL* снижается количество кодируемого им белка и происходит его инактивация.

Это ведет к сбою процессов репарации ДНК, нарушению клеточного цикла, подавлению апоптоза.

Помимо этого, у двоих пациенток с серозным РЯ были обнаружены сочетанные варианты мутаций, которые, по данным литературы приводят к большему риску развития РЯ за счет кумулятивного эффекта. Так, у одной пациентки мутация с.502A>T (p.Arg168Ter) в гене *RAD51C* была обнаружена совместно с мутацией с.3700_3704del (p.Val1234GlnfsTer8) в гене *BRCA1*.

У другой пациентки мутация в гене *BRIP1* с.507G>A (p.Gln169=) выявлена совместно с с.1604A>G(p.Lys535Arg) в гене *CHEK2*.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Молекулярно-генетическое исследование 65 женщин с РЯ показало наличие редких герминальных мутаций в генах *ATM*, *BRIP1*, *PPP2R2A*, *FANCL* и *RAD51C* (9,2%). Использование метода NGS позволило значительно повысить эффективность поиска мутаций у больных РЯ, доказав наличие широкого спектра редких патогенных мутаций, что может дать фундаментальные знания о патогенезе их опухолей. Эта генетическая оценка может помочь определить потенциальные мишени для конкретных лекарств, например, ингибиторов PARP и алкилирующих агентов, а также для принятия решений о стратегии лечения. Вместе с тем, обнаружение редких патогенных мутаций у здоровых женщин может оправдать более интенсивные и персонализированные программы медицинского наблюдения пациенток из групп риска, химиопрофилактические подходы и/или профилактические операции. Помимо этого, особый интерес для дальнейшего исследования представляют комбинации герминальных мутаций для оценки риска развития и уровня патологического эффекта для пациентов с наследственным РЯ.

КОНТАКТЫ.

evelina.kagirova@mail.ru
+79872573883