

**ПОЛИМОРФИЗМ И МУТАЦИЯ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2  
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***А.Д. Акуло, 2 курс**Научный руководитель – А.А. Глазев, к.б.н.**Гродненский государственный университет имени Янки Купалы*

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) – один из самых распространенных видов рака. В 2020 году каждый восьмой диагностированный новый случай рака в мире приходится на рак молочной железы, и это каждый четвертый – среди женщин. В 2019 г., на основании базы данных БКР по состоянию на 01.05.2020 г., было зарегистрировано 54 203 новых случая заболевания злокачественными новообразованиями, из которых РМЖ находится на первом месте по видам рака у женщин (22,8%) [1].

Частота наследственной предрасположенности к раку молочной железы составляет около 25 % всех случаев РМЖ. Около 5–10% случаев РМЖ вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2. Они высокочувствительны при раке молочной железы [2]. В трети случаев диагноз ставится на поздних стадиях. Поэтому одним из приоритетных направлений является выявление генотипов, предрасполагающих к данному заболеванию. В случае обнаружения, могут быть приняты профилактические меры, поддержание стабильности генома и подбор курсов химиотерапии в рамках личностного подхода.

**Результаты.** В норме гены BRCA1 и BRCA2 относятся к стандартным супрессорам опухолей, белок, который кодируется ими, является основным в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют ядерные белки, которые за счет разнообразных белок-белковых взаимодействий участвуют в регуляции репарации ДНК и размножения клеток. Так, белок BRCA1 связывает белки, ответственные за гомологичную рекомбинацию и репарацию двунитевых разрывов ДНК, компоненты систем репарации неспаренных оснований ДНК, транскрипционные факторы и т. д. [3] Белковый продукт гена BRCA1 репрессирует транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы, в частности при половом созревании и беременности. Потеря функциональной активности вследствие врожденных или приобретенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, процессов дифференцировки и апоптоза и, как следствие, к нарастанию хромосомной нестабильности, приводящей к развитию рака [4].

В гене BRCA1 зарегистрировано более 1536 различных мутаций, или полиморфизмов, и приблизительно 1885 в гене BRCA2, также выявлено более 600 различных миссенс-вариантов обоих генов. Однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные как в интронах, так и экзонах гена BRCA1, находятся почти в полном неравновесии по сцеплению в отношении друг друга, наследуются как цепи и образуют несколько гаплотипов: А, В, С и D. Гаплотип А является наиболее частым вариантом. Встречаемость этих мутаций зависит от географического региона проживания и этнической группы. Так, основную долю мутаций в гене BRCA1 во всем мире составляют: 185delAG, 5382insC, C61G, а в гене BRCA2: 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT. Наблюдаются значительные различия в распределении мутаций в разных популяциях. В клетках с дефектным BRCA1 наблюдается сильная генетическая нестабильность, т.е. повышение частоты возникновения спонтанных или индуцированных мутагенами генетических изменений – генных мутаций, хромосомных транслокаций, анеуплоидий и т.д. Кроме того, отменяется сдерживание проли-

ферации эстроген-зависимых клеток, что и объясняет, очевидно, возникновение опухолей именно молочной железы и яичника. Функции белка BRCA2 менее изучены [5].

У женщин с наличием мутации гена BRCA1 риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 50–80 %, рака во второй молочной железе – 40–60 %. Женщины с мутацией гена BRCA2 имеют риск развития РМЖ на протяжении жизни 50–85%. У мужчин с мутацией гена BRCA2 риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 6 %, что в 150–200 раз выше, чем в обычной популяции [2].

Мутации в генах BRCA приводят к дестабилизации генома, что проявляется развитием опухолей различной локализации. Гены BRCA1 и BRCA2 не являются специфичными для РМЖ [4].

**Вывод.** Мутации и полиморфизм в исследуемых генах обуславливает наследственную предрасположенность к раку молочной железы. У пациентов с данным анамнезом диагноз часто устанавливается в более агрессивной форме заболевания, а пациент имеет более молодой возраст, также повышается риск развития РМЖ у мужчин.

### Список использованных источников

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг. / А.Е. Океанов [и др.]. – Мн.: Государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси», 2021. – 298 с.
2. Семетей, К.А. Экспрессия генов BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы [Текст] / К.А. Семетей, Максимбетов // Вестник КРСУ. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 69–71.
3. Молекулярно-генетические особенности маркеров рака молочной железы BRCA1 и BRCA2 [Текст] / М.С. Кишеня [и др.] // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2016. – № 56. – С. 261–264.
4. Любченко, Л.Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева. – М.: ИГ РОНЦ, 2014. – 76 с.
5. Сытенкова К.В. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы [Текст] / К.В. Сытенкова [и др.] // Современная онкология. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 22–26.