

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-334

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРА МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОК В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ *

**NEXT-GENERATION SEQUENCING IN DIAGNOSTICS OF HEREDITARY BREAST CANCER:
STUDY OF THE SPECTRUM OF MUTATIONS IN PATIENTS
IN THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS OKRUG – YUGRA**

Ю. Д. Крайнова¹, А. В. Морозкина¹, М. Ю. Донников¹, Э. М. Магомедова², Л. В. Коваленко¹

¹Сургутский государственный университет

²Сургутская окружная клиническая больница

Yu. D. Kraynova¹, A. V. Morozkina¹, M. Yu. Donnikov¹, E. M. Magomedova², L. V. Kovalenko¹

¹Surgut State University

²Surgut Regional Clinical Hospital

✉ yulyakraynova1908@mail.ru

Аннотация

Работа посвящена изучению распространения патогенных мутаций, ассоциированных с наследственным раком молочной железы, у пациенток в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Впервые в округе использован метод высокопропизводительного секвенирования нового поколения (NGS), позволивший выявить 17 мутаций у 32 пациенток в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*. Наибольшей частотой обладали мутации c.5263_5264insC в гене *BRCA1* и c.2808_2811delACAA в гене *BRCA2*.

Abstract

The work is devoted to the study of the spread of pathogenic mutations associated with hereditary breast cancer among patients in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. The method new generation high-throughput sequencing (NGS) was used, which made it possible to identify 17 mutations in 32 patients in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* genes. Mutations c.5263_5264insC in the *BRCA1* gene and c.2808_2811delACAA in the *BRCA2* gene had the highest frequency.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным у женщин, и в последние годы увеличилось число молодых пациенток. Исследования подтверждают значительный вклад мутаций в его развитии: наследственные формы составляют до 10 % от всех случаев. Наиболее часто это связано с мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBS1*, *BLM*, *TP53* и др. [1]. Опубликованные данные о частоте носительства мутаций у женщин в ХМАО-Югре носят фрагментарный характер [2]. Использование секвенирования нового поколения (NGS) снижает затраты на неэффективное лечение за счет таргетного подхода и позволяет выявлять мутации, недоступные для ПЦР-скрининга.

Цель работы – выявление патогенных вариантов (мутаций), ассоциированных с наследственными формами РМЖ, у пациенток, постоянно проживающих в ХМАО-Югре и проходивших лечение в онкологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы.

В исследовании приняли участие 273 женщины в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст составил $50,5 \pm 9,25$ года. Мутации выявлялись методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора «HELICON ABC Плюс» (ОнкоАтлас, Россия) на секвенаторе DNBSEQ G50RS (MGI, КНР). Анализ данных и интерпретация результатов выполнены с помощью ПО Solo AVES (ОнкоАтлас, Россия).

Результаты исследования: у 32 пациенток было выявлено 17 мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* (см. таблицу).

В гене *BRCA1* мутации зарегистрированы у 19 больных, наиболее часто встречающаяся мутация c.5263_5264insC (5382insC) выявлена у 11 женщин (частота 0,579); мутация c.3143delG зарегистрирована у 2 женщин (частота 0,105). Остальные 6 мутаций выявлены однократно. В гене *BRCA2* мутации зарегистрированы у 9 женщин, наиболее частая мутация c.2808_2811delACAA (0,333) выявлена у 3 пациенток. В гене *CHEK2*

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-574-05.

выявлены две мутации: c.444+1G>A у 2 женщин и c.470T>C у 1 женщины. В гене *PALB2* однократно выявлена мутация c.1342delA.

Характеристика и частота выявленных мутаций

HGVS cDNA	HGVS белок	dbSNP (rs)	Тип	Клин. знач.	Кол-во	Частота мутации
<i>BRCA1</i>						
c.5263_5264insC	p.Gln1756Profs	rs80357906	fs	P	11	0,578
c.3143delG	p.Gly1048fs	rs886040100	fs	P	2	0,105
c.181T>G	p.Cys61Gly	rs28897672	миссенс	P	1	0,053
c.1961delA	p.Lys654Serfs	rs80357522	fs	P	1	0,053
c.3607C>T	p.Arg1203Ter	rs62625308	миссенс	P	1	0,053
c.4035_4035delA	p.Glu1345 = fs	rs80357711	fs	P	1	0,053
c.5143A>C	p.Ser1715Arg	rs80357222	миссенс	P	1	0,053
c.5251C>T	p.Arg1751Ter	rs80357123	миссенс	P	1	0,053
<i>BRCA2</i>						
c.2808_2811delACAA	p.Ala938Profs	rs80359351	fs	P	3	0,333
c.3975_3978dupTGCT	p.Ala1327fs	rs397515636	fs	P	2	0,222
c.1813dupA	p.Ile605Asnfs	rs80359306	fs	P	1	0,111
c.2446delG	p.Glu816fs	rs80359330	fs	P	1	0,111
c.5351dupA	p.Asn1784fs	rs80359507	fs	P	1	0,111
c.6591_6592delTG	p.Glu2198fs	rs80359605	fs	P	1	0,111
<i>CHEK2</i>						
c.444+1G>A	-	rs121908698	SNV в инtronе	P	2	0,667
c.470T>C	p.I157T	rs17879961	миссенс	P	1	0,333
<i>PALB2</i>						
c.1342delA	p.S448fs	rs2506480988	fs	P	1	-

Примечание: * — компаунд-гетерозигота; P — патогенный вариант; LP — вероятно патогенный; fs — frameshift (сдвиг рамки); del — делеция.

Таким образом, метод NGS демонстрирует высокую чувствительность при выявлении редких мутаций, что играет ключевую роль в диагностике наследственных форм РМЖ, позволяя выявлять весь спектр мутаций, включая редкие и этнически специфичные варианты, недоступные для ПЦР-скрининга, что обеспечивает персонализацию терапии (например, назначение PARP-ингибиторов) и своевременную профилактику у ближайших родственников пациенток с РМЖ.

Литература

- Николаева Т. И., Филиппов Э. В., Того А. В. и др. Эффективность использования ПЦР и NGS тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии // Вопросы онкологии. 2025. Т. 71, № 1. С. 91–99.
- Захарова Н. А., Донников М. В., Филимонов А. В. Анализ мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2 на биологических микрочипах в рамках скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 67–69.