

УДК 618.11-006.6-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18



Молекулярно-генетическое тестирование при раке яичников

А.В. Кубышкин, Г.М. Салиева, И.И. Фомочкина, Д.И. Водолажский

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Рак яичников (РЯ) лидирует по числу летальных случаев онкогинекологической патологии. Отсутствие высокочувствительных скрининговых методов и подходов к ранней диагностике заболевания, высокая скорость метастазирования, а также частота рецидивирования, химиорезистентность и отсутствие эффективных превентивных стратегий обуславливают низкие показатели пятилетней выживаемости пациенток с РЯ. Молекулярно-генетические методы диагностики РЯ с помощью стандартизированных генетических панелей позволяют выявлять ограниченный спектр мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Однако спектр генов, потенциально ответственных за развитие РЯ, гораздо шире. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода и учета этнопопуляционных особенностей при проведении молекулярно-генетических тестов. В обзоре представлены новые данные о патогенезе, методах молекулярно-генетической диагностики и превентивной стратегии РЯ.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, молекулярно-генетическая диагностика, мутации *BRCA1/BRCA2*, метилирование ДНК

Поступила в редакцию: 13.09.2022. Поступила после доработки: 14.11.22. Принята к печати: 21.11.22

Для цитирования: Кубышкин А.В., Салиева Г.М., Фомочкина И.И., Водолажский Д.И. Молекулярно-генетическое тестирование при раке яичников. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:11–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18

Для корреспонденции: Салиева Гюзель Мустафаевна – аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии КФУ им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7); ORCID: 0000-0001-9224-4464; тел.: +7 (978) 733-99-53; e-mail: gyuzelsaliewa@gmail.com

Molecular genetic testing in ovarian cancer

A.V. Kubyshekin, G.S. Salieva, I.I. Fomochkina, D.I. Vodolazhsky

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Ovarian cancer (OC) remains to be a leading cause of mortality among oncogynaecological patients. The low five-year survival rate of OC patients is associated with a lack of highly sensitive screening, early diagnostics and preventive methods, as well as high metastasis, recurrence and chemoresistance rates. Molecular genetic techniques for OC diagnosis based on standardized genetic panels can be used to detect a limited range of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. However, the spectrum of genes potentially responsible for OC development is much wider. Recent data emphasize the importance of personalized approaches to account for ethno-population specifics in molecular genetic testing. This paper reviews recent data on the pathogenesis, molecular genetic diagnostic methods, and preventive strategies for OC.

Keywords: hereditary ovarian cancer, molecular genetic diagnosis, *BRCA1/BRCA2* mutations, DNA methylation

Received 13 September 2022. Revised 14 November 2022. Accepted 21 November 2022

For citation: Kubyshekin A.V., Salieva G.S., Fomochkina I.I., Vodolazhsky D.I. Molecular genetic testing in ovarian cancer. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:11–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18.

Corresponding author: Gyuzel M. Salieva, postgraduate student of Department of general and clinical pathophysiology, V.I. Verndasky's Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; vice director for science Medical Academy named after S.I. Georgievsky (5/7, Lenin boulevard, Simferopol 295051, Russia); ORCID: 0000-0001-9224-4464; phone: +7 (978) 733-99-53; e-mail: gyuzelsaliewa@gmail.com

Рак яичников (РЯ) – неопластическое поражение яичников, характеризуется неблагоприятным течением, прогнозом и самой высокой летальностью среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1, 2]. Это обусловлено рядом факторов: отсутствие единого мнения об этиопатогенезе РЯ, преимущественно позднее диагностирование ввиду трудностей ранней диагностики и выявления предрасположенности к заболеванию, отсутствие патогномичной симптоматики, раннее и быстрое формирование метастатических очагов, в том числе в серозных оболочках, химиорезистентность, а также частые рецидивы заболевания после достижения ремиссии.

Выраженная молекулярно-генетическая и гистологическая гетерогенность заболевания, лежащая в основе развития резистентности к химиотерапевтическому лечению, высокой скорости метастазирования и частоты рецидивирования, до сегодняшнего дня не позволяет сформировать универсальный эффективный алгоритм скрининга и тактики ведения пациенток с РЯ [3]. Поэтому у подавляющего большинства пациенток (до 75% случаев) диагноз РЯ устанавливается на поздних стадиях заболевания [1].

Неоплазии яичников занимают первое место в структуре смертности от онкогинекологической патологии и пятое место в структуре смертности женщин

от злокачественных новообразований (ЗНО) в целом [4]. Согласно статистике международного агентства по изучению рака GLOBOCAN, по состоянию на 2020 год диагноз РЯ был установлен 313 959 женщинам, что составило 1,6 и 3,4% зарегистрированных случаев ЗНО в целом и среди женского населения соответственно. В свою очередь, в том же году зафиксировано 207 252 случая смерти от РЯ, что составило 2,1 и 4,7% в структуре смертности от ЗНО в целом и среди женского населения [2]. В Российской Федерации каждый год регистрируется больше 10 000 новых случаев РЯ, при этом отмечается тенденция к ежегодному увеличению роста заболеваемости [5].

Показатели выживаемости пациенток с диагнозом РЯ до сих пор остаются низкими: однолетняя выживаемость не превышает 65%, трехлетняя – 45%, а пятилетняя – 35% [6]. Кроме того, в случае рецидива заболевания выживаемость дополнительно снижается на 5–15%.

В течение жизни яичники подвергаются разнообразным эндогенным и экзогенным воздействиям, часть которых приводит к индукции канцерогенеза и злокачественной трансформации клеток яичников. Так, были выделены основные факторы риска развития РЯ: раннее менархе или поздняя менопауза, бесплодие, нереализованная репродуктивная функция, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, использование внутриматочных девайсов, заместительная гормональная терапия в постменопаузальном периоде, курение и ожирение. Роль этих факторов в патогенезе РЯ преимущественно сводится к активации молекулярно-генетических механизмов онкогенеза через непосредственно мутагенное воздействие на генетический аппарат клеток, изменение эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов или пенетрантность уже совершившихся мутаций [7].

Важно отметить, что молекулярно-генетические изменения являются основным этиопатогенетическим звеном в процессе злокачественной трансформации клеток при семейном и спорадическом РЯ. Наследственная предрасположенность является важнейшим фактором риска развития РЯ. До 17% всех случаев РЯ являются наследственной формой. Установлено, что наличие семейного анамнеза по злокачественным новообразованиям у родственников первой линии родства увеличивает риск развития РЯ в три раза [8].

С развитием РЯ ассоциированы гены *BRCA1* и *BRCA2* [9]. При изучении семейных форм *BRCA*-негативных РЯ и рака молочной железы также идентифицированы дополнительные гены-кандидаты, предположительно участвующие в патогенезе РЯ. К ним относятся умеренно пенетрантные гены *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *NBS1*, *PTEN*, *ATM*, *TP53* [9].

В эпигенетический механизм канцерогенеза включаются транскрипторное подавление генов-супрессоров опухолевого роста и/или активация генов-проонкогенов без непосредственного изменения их нуклеотидной последовательности [10].

В группе опухолевых заболеваний яичников выделяют следующие виды неоплазий: эпителиальные, мезенхимальные, герминогенные, метастатические, опухоли стромы полового тяжа, гонадобластомы, смешанные. Наиболее распространенной формой злокачественных опухолей яичников являются карциномы. Последние по своей гистологической специфике разделяются на подтипы: серозные, муцинозные, светлоклеточные, эндометриоидные, смешанные и недифференцированные аденокарциномы и опухоль Бреннера [11].

Идентификация и изучение роли генов-кандидатов в этиопатогенезе РЯ позволило сформировать современную классификацию опухолей яичников, в основе которой лежат морфологические и молекулярно-генетические характеристики [3].

Опухоли I типа чаще всего развиваются в результате мутаций генов *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, характеризуются относительной генетической стабильностью и медленным ростом. Они последовательно проходят доброкачественную и пограничную стадии развития, а затем подвергаются злокачественной трансформации. К этому типу относятся муцинозные, светлоклеточные, эндометриоидные и серозные опухоли низкой степени злокачественности [12].

Ведущую роль в этиопатогенезе опухолей II типа играют гены *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*. Для этой категории неоплазий характерны выраженная генетическая нестабильность, быстрый агрессивный рост и высокая скорость метастазирования. При гистологическом исследовании наиболее часто выявляются серозные и эндометриоидные опухоли высокой степени злокачественности, недифференцированные опухоли [3].

Потребность в усовершенствовании скрининговых программ, а также индивидуализированном подходе к профилактике и лечению РЯ становится все более острой и требует детального изучения молекулярно-генетических характеристик РЯ. Существенной проблемой является относительно редкая встречаемость *BRCA*-негативных РЯ, ассоциированных с инактивацией генов-кандидатов. Клинико-морфологическая характеристика этих опухолей изучена недостаточно.

Значение репарации двуцепочечных разрывов ДНК в этиопатогенезе РЯ

Геном клеток постоянно подвергается повреждающим влияниям, которые возникают спонтанно в процессе прохождения клеточного цикла при воздействии экзогенных факторов. К ним относятся различные химические агенты, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение. Спонтанные нарушения структуры генома происходят в результате ошибок репарации ДНК при включении в дочернюю цепь ошибочных азотистых оснований и поперечных разрывах цепей. В результате накопления этих повреждений и недостаточности репаративных механизмов происходит нарастание нестабильности генома и злокачественная трансформация клетки [13].

Исправное функционирование систем репарации ДНК является необходимым условием поддержания

стабильности и целостности генома, а также профилактики опухолевой трансформации. Активация той или иной репаративной системы обусловлено типом повреждения клетки (табл. 1). В редких случаях при незначительном нарушении структуры восстановление ДНК происходит с помощью моноферментных реакций. Однако чаще всего процесс репарации требует включения комплекса последовательных ферментативных реакций [14].

Критичным повреждением ДНК являются двухнитевые разрывы. Восстановление поврежденных цепей следует по механизмам нехомологичной и гомологичной рекомбинации. Нехомологичная рекомбинация представляет наиболее простой путь репарации, который реализуется в любую фазу клеточного цикла через прямое связывание цепей ДНК без предварительной обработки ферментами в месте разрыва, вследствие чего происходит утрата части генетической информации. В свою очередь, в ходе гомологичной рекомбинации поврежденная нить восстанавливается на основе матрицы гомологичной сестринской хроматиды, что позволяет полностью сохранить генетический материал. Этот процесс возникает только при условии наличия удвоенного набора хромосом, то есть фазы S и G2 [15].

При возникновении двуцепочечных разрывов в синтетической или постсинтетической фазах клеточного цикла повреждения регистрируются сигнальной системой, которую опосредуют белки Ku70/Ku80. Последние запускают репарацию путем нехомологичной рекомбинации и активации комплекса MRN (включает киназы ATM, ATR и CHEK2), инициирующие гомологичную рекомбинацию. Далее происходит ингибирование конкретного нехомологичного механизма с целью сохранения преимущества более точного и менее мутагенного механизма гомологичной рекомбинации. Этот сложный каскад реакций реализуется при участии белков *BRCA 1*, *2*, *ATM*, *CHEK 2*, *PALB 2*, *NBS1*, *RAD51* [16].

Гены системы *BRCA* являются классическими представителями супрессоров опухолевого роста, которые поддерживают целостность и стабильность генома. Белковые продукты экспрессии генов *BRCA 1*, *2* принимают участие в важнейших процессах жизнедеятельности клетки и играют ведущую роль в восстановлении

структуры ДНК после репарации двуцепочечных разрывов путем гомологичной рекомбинации [17].

Белок *BRCA1* функционирует в ядре и цитоплазме, взаимодействуя с системой обнаружения повреждения ДНК и белками системы репарации (*BARD1*, *CtIP*, *NBS1*, *RAD50*, *RAD51* и др.). В результате формируется *BRCA*-ассоциированный комплекс сохранения целостности ДНК (*BASC*), работа которого является ключевой в процессе гомологичной рекомбинации. Важнейшими функциональными зонами *BRCA1* являются N-концевой RING домен, NES и NLS участки, coiled-coil-домен, SCD-домен, и C-концевой BRCT-домен [18].

Двуцепочечные разрывы в синтетической и постсинтетической фазах клеточного цикла *BRCA1*, инактивируя p53-связывающий белок 1, препятствует соединению концов поврежденных цепей без предварительной ферментативной обработки, обеспечивая таким образом доминирование гомологичной рекомбинации в процессе восстановления структуры ДНК [19].

Через BRCT-домен *BRCA1* образует с другими протеинами многочисленные функционально активные комплексы, которые участвуют в процессе репарации ДНК на разных этапах. Комплекс *BRCA 1 A* образуется при взаимодействии с белком *Abraxas-RAP80* и выполняет регуляторную роль, ингибируя избыточное поступление белков-супрессоров в область повреждения. В образовании *BRCA 1 B* принимает участие белок *BACH1*; *BRCA1 B* останавливает клеточный цикл в фазе G1/S, формируя фокус повреждения, и пролонгирует функционирование *RAD51* в области повреждения. Комплекс *BRCA 1 C*, содержащий белок *CtIP*, останавливает клеточный цикл в фазе G2/M [20].

Важнейшей функцией *BRCA 1* является обеспечение убиквитин-зависимой деструкции белков. Образует комплекс *BRCA1-BARD1*, который стабилизирует белок *BRCA1* и обладает убиквитинлигазной активностью, *BRCA 1* принимает участие в ингибировании транскрипции поврежденной ДНК путем разрушения РНК-полимеразы [17, 19]. Кроме того, с помощью взаимодействия с γ -тубулином *BRCA1* регулирует процесс образования правильного веретена деления, препятствуя развитию анеуплоидии [21].

Таблица 1

Пути репарации повреждений ДНК [14]

Тип повреждения	Репаративная система
Мононуклеотидное повреждение	Система эксцизионной репарации оснований
	PARP-механизм
Полинуклеотидное повреждение	Система эксцизионной репарации нуклеотидов
Ошибки репликации	Система коррекции неспаренных оснований
Двухнитевые разрывы	Система гомологичной рекомбинации
	Система нехомологичной рекомбинации
	Одноцепочечный отжиг

Белок BRCA2 также содержит большое количество доменов, с помощью которых он принимает участие в процессе гомологичной рекомбинации. Однако, в отличие от BRCA1, BRCA2 функционирует исключительно в ядре. Основное значение BRCA2 заключается в транспорте рекомбиназы RAD51, которая обеспечивает связь нуклеофила с гомологичной хромосомой, на матрице которой происходит синтез поврежденной цепи, в очаг повреждения [22]. Несмотря на то что функционирование RAD51 возможно и вне зависимости от присутствия BRCA2, в BRCA2-дефицитных клетках эффективность гомологичной рекомбинации значительно снижается.

Таким образом, снижение экспрессии генов *BRCA* ведет к нарушению гомологичной рекомбинации, накоплению в клетках ошибок репарации и нестабильности генома.

BRCA-ассоциированный РЯ в большинстве случаев развивается по типу серозной карциномы с высокой степенью злокачественности. Сравнительный анализ случаев семейного РЯ показывает, что у женщин – носительниц мутаций в мультифункциональном гене *BRCA1* заболевание манифестирует гораздо раньше, чем у носительниц мутаций в гене *BRCA2*. О более весомом вкладе нарушения экспрессии *BRCA1* в патогенезе РЯ свидетельствует и то, что носительство мутаций в гене *BRCA1* сопряжено с общим кумулятивным риском развития РЯ до 40%, в то время как у носительниц мутаций в гене *BRCA2* риск не превышает 20% [23].

Восстановление структуры цепи ДНК на основе матрицы сестринской хроматиды обеспечивают белки из группы RAD51, принимающие участие в формировании комплекса BCDX2 [24]. Наиболее значимыми в патогенезе РЯ является нарушение экспрессии генов *RAD51C* и *RAD51D*. Установлено увеличение риска развития РЯ в шесть раз при обнаружении герминальных мутаций *RAD51D*; при этом влияние мутаций *RAD51D* на риск развития РМЖ минимально [25]. В свою очередь, анализ 516 случаев семейного *BRCA*-отрицательного РЯ и рака молочной железы позволил идентифицировать три значимые герминальные мутации в гене *RAD51C de novo* [26]. Инактивация гена *RAD51C* увеличивает риск развития как РМЖ, так и РЯ, в то время как ген *RAD51D*, ассоциирован преимущественно с увеличением риска развития РЯ.

Ключевую позицию в регуляции процесса гомологичной рекомбинации занимают белки PALB2. С помощью функциональных доменов PALB2 связывается с другими компонентами репарации, координируя их действие [27]. Важнейшей функцией PALB2 является формирование и включение комплекса BRCA в процесс гомологичной рекомбинации. Через N-терминальный coil-coiled-домен PALB2 связывается с coil-coiled-доменом BRCA1, а через C-терминальный домен WD40-домен – с белком BRCA2, RAD51C и другими белками системы репарации. Таким образом, PALB2 выступает посредником BRCA1-BRCA2-RAD51C взаимодействия [28]. Комплекс BRCA1-PALB2 обеспечивает приоритет

гомологичной рекомбинации, ингибирует репарацию путем мутагенного и неточного одноцепочечного отжига [29]. И неслучайно в *PALB2*-дефицитных клетках отмечается накопление мутаций и нестабильность генома на фоне значительного преобладания одноцепочечного отжига.

Еще одно важное функциональное значение PALB2 описано в исследованиях T. Menzel и др. [30], которые определили роль PALB2 как регулятора контрольной точки G2 клеточного цикла. Функционирование контрольных точек необходимо для поддержания стабильности генома, так как здесь происходит остановка клеточного цикла для полноценного восстановления структуры ДНК. Снижение экспрессии *PALB2* сопряжено с нарушением регуляции контрольной точки G2 и преждевременному восстановлению клеточного цикла [30]. В *BRCA1*-дефицитных клетках PALB2, взаимодействуя с NF168, инициирует альтернативный *BRCA1*-независимый путь инициации гомологичной рекомбинации, препятствуя накоплению ошибок репарации и поддерживая таким образом стабильность генома [31]. Несмотря на то что инактивация гена *PALB2* была обнаружена в 4% случаев семейного *BRCA*-отрицательного РЯ, заболеваемость, ассоциированная со снижением экспрессии *PALB2*, относительно невысокая. Для уточнения риска развития РЯ у носительниц мутаций в гене *PALB2*, а также клинико-морфологических особенностей случаев *PALB2*-положительного РЯ необходимо проведение большого количества дополнительных исследований.

Серин-треониновая киназа CHEK2 является продуктом экспрессии одноименного гена, формирует сигнальный фактор, который активируется в ответ на повреждение ДНК и играет важную роль в поддержании стабильности генома [32]. Протеинкиназа CHEK2 функционирует в ответ на повреждение ДНК и инициирует процесс репарации двуцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Активация киназы CHEK2 – сложный каскад реакций, который инициируется быстрым АТМ-опосредованным фосфорилированием сайтов N-концевого регуляторного домена. После чего CHEK2 переносится в нуклеоплазму, передавая сигнал о факте произошедшего повреждения на белки системы репарации, включая BRCA1 [33].

В *BRCA*-негативных случаях канцерогенеза при делеции del1100C, миссенс-мутации I157T и A252G установлено влияние инактивации гена *CHEK2* в развитии рака молочной железы, при этом увеличение риска развития РЯ не было доказано. Для полноценного понимания значимости мутаций *CHEK2* в этиопатогенезе РЯ необходимы дальнейшие исследования других вариантов мутаций [34].

Инактивация гена *CDKN2A* играет ключевую роль в этиопатогенезе ЗНО в ткани поджелудочной железы, коже, молочной железы и легких. При РЯ достоверно установлена корреляция инактивации гена *CDKN2A* с развитием высокодифференцированной аденокарциномы, низкодифференцированной серозной

и муцинозной карциномы [35]. Умеренный риск развития низкодифференцированной аденокарциномы яичника возникает также в результате инактивации гена *BRIP1* [36].

Вероятно, патогенные варианты генов *Mre11*, *NBS*, *ATM* и *BARD1* ответственны за определенный процент семейных случаев РЯ, однако проведенных на сегодня исследований недостаточно, чтобы достоверно определить риск развития РЯ, ассоциированного с инактивацией этих генов.

Роль эпигенетических изменений в этиопатогенезе РЯ

Инактивация генов-супрессоров опухолевого роста может быть связана с нарушением эпигенетической регуляции, при которой не меняется нуклеотидная последовательность генома. Одним из основных механизмов эпигенетического регулирования является метилирование ДНК [10].

Метилирование ДНК – ферментативный процесс присоединения метильной группы в С5-положении цитозинового кольца в матрице ДНК с помощью метилтрансферазы, что приводит к образованию 5-метилцитозина. В геноме клеток млекопитающих некоторые цитозины (около 70%) в динуклеотидах CpG содержат метильную группу в 5-м положении кольца. Неметилированные нуклеотиды CpG сгруппированы в CpG-островки, специфичные для GC-богатых последовательностей длиной не менее 200 п.н. Известно, что в регуляторных областях, включающих промоторы и первые экзоны, примерно 60% генов расположены в CpG-островках [37].

По мере прогрессии опухолевого роста в клетках возникают и накапливаются серьезные дефекты в характере метилирования ДНК, которые проявляются в двух основных процессах: выборочное локальное гиперметилирование неметилированных в нормальных условиях CpG-островков генов-супрессоров опухолей, приводящее к блокированию их транскрипционной активности; и общее гипометилирование ДНК, приводящее к активации транскрипционно «молчащих» проонкогенов [37].

Повышение или снижение активности метилтрансфераз в клетках является результатом сочетанного воздействия внешних и внутренних факторов, и в некоторых случаях эпигенетические изменения могут рассматриваться как адаптационный механизм. Считается, что дефекты эпигенетической регуляции в патогенезе ЗНО возникают достаточно рано и могут выявляться задолго до клинической манифестации заболевания [10].

Паттерны метилирования генов, значимых в этиопатогенезе РЯ, описаны в единичных публикациях. Установлено участие в этом процессе генов *RASSF1*, *BRCA1*, *MGMT*, *OPCML*, а также генов группы *HOX*. В группе больных РЯ частота aberrантного гиперметилирования промотора гена *RASSF1A* колеблется от 30 до 58%. Гиперметилирование промотора гена *BRCA1* имеет определенное значение в патогенезе РЯ, однако

его частота достоверно не определена и значительно варьирует [38].

Молекулярно-генетическое тестирование при РЯ

Молекулярно-генетическое тестирование является неотъемлемым этапом оказания помощи онкологическим пациентам. Обязательное исследование молекулярно-генетического профиля неоплазий включено в клинические рекомендации и стандарты оказания помощи большого количества онкологических нозологий [39].

Проведение генетического тестирования при РЯ необходимо для подтверждения наследственной предрасположенности и верификации генетического диагноза РЯ. Идентификация и всестороннее изучение молекулярно-генетических основ канцерогенеза РЯ неизменно ведет к более глубокому пониманию патогенетических механизмов опухолевого роста, установлению корреляции между генетическими и клинико-морфологическими характеристиками опухолей и способствует усовершенствованию существующих классификаций и поиску новых методов эффективной таргетной терапии и комплекса превентивных мероприятий [39]. В свою очередь, изучение и понимание биологического поведения опухолей яичников, ассоциированных с наследственными мутациями, позволит применить полученные знания в отношении спорадических случаев РЯ, связанных с инактивацией тех же генов [40].

Практическая ценность генетического тестирования заключается в возможности предотвращения развития заболевания у клинически здоровых женщин-носительниц мутаций и оптимизации лечебной тактики у больных РЯ. В частности, определение *BRCA*-статуса женщин с РЯ исключительно важно при выборе тактики лечения [41].

BRCA-дефицитные клетки утрачивают способность репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, в результате чего они приобретают высокую чувствительность к ДНК-повреждающим агентам. Установлено, что применение препаратов из группы платиносодержащих цитостатиков вызывает гибель опухолевых клеток. [41, 42]. Таким образом, утрата функции *BRCA* является потенциальным предиктором платиночувствительности опухоли и основанием для включения платиносодержащих агентов в схемы лекарственного лечения.

Общепринятым стандартом химиотерапевтического лечения РЯ является назначение препаратов из группы таксанов (доцетаксел/паклитаксел) и платиносодержащих агентов (карбоплатин, цисплатин) в качестве неоадъювантной и адъювантной терапии. Этот подход является универсальным, вне зависимости от молекулярно-генетического статуса опухоли [39]. При выборе лекарственной терапии рецидива РЯ является срок окончания платиносодержащей химиотерапии. Рецидив считают платиночувствительным, когда бесплатиновый интервал составляет больше

6 месяцев. В таком случае целесообразно повторное назначение препаратов платины в составе полихимиотерапии. При платинорезистентных рецидивах, оптимальным считается назначение неплатиновых агентов в монорежиме [43].

В выборе тактики лечения рецидивов РЯ необходимо учитывать *BRCA*-статус. Установлено, что у 80% пациенток с *BRCA*-позитивным РЯ при верификации платинорезистентного рецидива высокую клиническую эффективность показывает повторное назначение препаратов платины [44]. Кроме того, в случае *BRCA*-положительного РЯ обоснованным является назначение ингибиторов PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) в качестве таргетной терапии. Установлено, что биологическая функция белков семейства PARP заключается в участии в репарации одноцепочечных повреждений ДНК [45]. В *BRCA*-дефицитных клетках в условиях отсутствия репарации двуцепочечных разрывов путем гомологичной рекомбинации происходит компенсаторная активация других репарационных путей, которые позволяют клетке с поврежденной ДНК избежать гибели, включая PARP-зависимый механизм. В такой ситуации происходит восстановление поврежденных цепей ДНК вне зависимости друг от друга, следовательно, механизм репарации является неточным и мутагенным. Ингибирование PARP в *BRCA*-дефицитных клетках ведет к неизбежной гибели мутировавших клеток и предотвращает их дальнейшую пролиферацию [46]. Среди ингибиторов PARP активно применяется олапариб, который при *BRCA*-положительном РЯ демонстрирует положительный клинический эффект в 63% случаев [47]. Исследования эффективности PARP-ингибиторов включают новые препараты нирапариб и рукапариб, необходимые для определения генетического статуса РЯ и оптимизации химиотерапевтических подходов.

В контексте превентивной стратегии выявление носительства мутаций генов, ассоциированных с развитием РЯ, у клинически здоровых женщин является основанием для отнесения их к группе высокого риска развития РЯ. Большое значение имеет динамический скрининг женщин: рекомендуется проведение трансвагинального ультразвукового исследования

и определение концентрации биохимических маркеров, ассоциированных с РЯ: СА-125, He4, расчет индекса ROMA каждые полгода, начиная с возраста 35 лет [48]. Тем не менее чувствительность и специфичность этих исследований при использовании их в качестве скрининговых методов остаются неудовлетворительными.

В качестве превентивной тактики необходимо минимизировать влияние факторов-модификаторов пенетрантности мутаций, таких как использование внутриматочных девайсов, заместительная гормональная терапия, курение, ожирение. Профилактическая билатеральная овариоэктомия ассоциирована со значительным снижением риска развития и показателей смертности от РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1*, 2 [49, 50]. Однако доказательная база эффективности данного метода хирургической профилактики при обнаружении мутаций в других генах-кандидатах на сегодня отсутствует.

Основные трудности и проблемы проведения молекулярно-генетической диагностики связаны с тем, что использование наиболее информативных исследований, таких как полногеномное секвенирование, в качестве рутинных методов ограничено ввиду технической сложности и экономической невыгодности. Для оптимизации использования молекулярно-генетических методов на практике используют диагностические панели, включающие наиболее распространенные для данного региона мутации. Выявление мутаций производится более простым и доступным методом аллель-специфичной ПЦР.

В состав генетического комплекса, который включен в клинические рекомендации и практические руководства по диагностике и лечению РЯ и рака молочной железы, входят наиболее часто встречающиеся у славянского населения мутации (табл. 2).

Следует отметить, что отсутствие детекции вышеперечисленных мутаций при наличии семейного анамнеза по РЯ не является гарантом низкого риска развития заболевания, а скорее, наоборот – выступает показанием для генетических исследований, охватывающих больший спектр мутаций. Российская Федерация является многонациональным государством, на территории которого проживает большое количество различных генетически обособленных этнических групп. Так, в популяционных исследованиях, посвященных изучению молекулярно-генетических особенностей РЯ, прослеживается тенденция к отсутствию мутаций, включенных в стандартную панель исследования, что свидетельствует о необходимости совершенствования этой генетической диагностики.

Заключение

Молекулярно-генетическое тестирование пациентов с РЯ играет важную роль в диагностике, профилактике и лечении заболевания. Идентификация мутаций, ассоциированных с развитием РЯ, позволяет персонализировать лечение заболевания у женщин-носительниц аномальных генов. Актуальной остается проблема

Таблица 2
Диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию РЯ и рака молочной железы [48]

<i>BRCA1</i>	5382InsC
	4153DelA
	85delAG
	3819delGTAAA
	3875delGTCT
	300 T > G (Cys61Gly)
	2080delA
<i>BRCA2</i>	Полиморфизм 6174DelT

усовершенствования и оптимизации генетических исследований, поиск и идентификация патогенных мутаций, характерных для каждой отдельной этнической группы, и формирование популяционно-специфических диагностических панелей. Обнаружение и изучение генетических механизмов патогенеза РЯ в перспективе поможет определить новые мишени для таргетной химиотерапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Литература / References

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(3):73–81. [Ashrafian LA, Kiselev VI, Muizhnek EL, Antonova IB, Kuznetsov IN, Aleshikova OI, Gerfanova EV. Ovarian cancer: Concept of pathogenesis and principles of therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(3):73–81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/onkolog20154373-81
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Пичигина А.К., Лапий Г.А., Лушников Е.Л. Значение морфологических и молекулярно-генетических исследований в прогнозе рецидивирования и метастазирования рака яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29228> (дата обращения: 17.08. 2022). [Pichigina AK, Lapiy GA, Lushnikova EL. The significance of morphological and molecular genetic studies in the prognosis of ovarian cancer recurrences and metastasis. *Modern problems of science and education*. 2019; 5 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29228> (Accessed Aug 17, 2022).
4. Arora T., Mullangi S., Lekkala M.R. Ovarian Cancer. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760> (Accessed Aug 17, 2022).
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., В.В. Шахзадовой В.В., Москва; 2021. [Editor Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. 5. The state of cancer care to the population of Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow; 2021 (In Russ.)].
6. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012;1(1):18–23. [E.M. Aksel. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Russian Journal of Oncogynecology*. 2012(1):18–23 (In Russ.)].
7. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):91–6. [Karelina OB, Artymuk NV, Fetisova NV. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies. *Fundamental and clinical medicine*. 2018;3(3):91–6 (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96
8. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, Easton DF, Jacobs IJ, Pharoah PP, Antoniou AC. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet*. 2014;51(2):108–13. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102015
9. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E. et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/34172
10. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23–38. doi: 10.1038/npp.2012.112
11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(3):183–203. doi: 10.3322/caac.20113
12. Cho K.R. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2009;133(11): 1775–81. doi: 10.5858/133.11.1775
13. Basu AK, Nohmi T. Chemically-Induced DNA Damage, Mutagenesis, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6):1767. doi: 10.3390/ijms19061767
14. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235–63. doi: 10.1002/em.22087
15. Litvinov SV. The main repair pathways of double-strand breaks in the genomic DNA and interaction between them. *Cytology and Genetics*. 2014; 48(3): 64–77. doi: 10.3103/s0095452714030062
16. Bunting SF, et al. 53BP1 inhibits homologous recombination in Brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell*. 2010;141:243–54. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.012
17. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4:665–76. doi: 10.1038/nrc1431
18. Christou CM, Kyriacou K. BRCA1 and its network of interacting partners. *Biology* 2013;2:40–63. doi: 10.3390/biology2010040
19. Zhang J. The role of BRCA1 in homologous recombination repair in response to replication stress: significance in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Biosci*. 2013;3(1):11. doi: 10.1186/2045-3701-3-11
20. Wu W, Koike A, Takeshita T et al. The ubiquitin E3 ligase activity of BRCA1 and its biological functions. *Cell division*, 2008;3:1. doi: 10.1186/1747-1028-3-1
21. Tarapore P, Hanashiro K, Fukasawa K. Analysis of centrosome localization of BRCA1 and its activity in suppressing centrosomal aster formation. *Cell Cycle*. 2012;11:2931–46. doi: 10.4161/cc.21396
22. Varga D, Deniz M, Schwentner L. et al. Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(1):640–73. doi: 10.3390/ijms14010640
23. Mavaddat N. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study [Text]. *Breast Cancer Research*. 2010;12(1):P. R. doi: 10.1186/bcr2476
24. Poumpurida N., Krupis S. Hereditary breast cancer: outside of the BRCA genetic analysis; PALB2 appears. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(3):423–34. doi: 10.1515/cclm-2011-0840
25. Miller K, Sawicka D, Barsky D. et al. Domain mapping of the Rad51 paralog protein complexes. *Nucleic acids research*. 2004;32:169–78. doi: 10.1093/nar/gkg925
26. Blanco A, Gutierrez-Enriquez S, Santamarina M. et al. Germline mutations RAD51C are found in Spanish family sites of breast cancer and ovarian cancer. *Research and treatment of breast cancer*. 2014;147(1):133–43. doi: 10.1007/s10549-014-3078-4
27. Park JY, Zhang F, Andreassen PR. PALB2: the center of the network of tumor suppressors involved in responses to DNA damage. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):263–75. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.06.003
28. Zhang F, Ma J, Wu J et al. PALB2 binds BRCA1 and BRCA2

- in response to DNA damage. *Curr Biol.* 2009;19(6):524–9. doi: 10.1016/j.cub.2009.02.018
29. Anantha RW, Simhadri S, Foo TK, Miao S, Liu J, Shen Z, Ganesan S, Xia B. Functional and mutational landscapes of BRCA1 for homology-directed repair and therapy resistance. *Elife.* 2017;6:e21350. doi: 10.7554/eLife.21350
 30. Menzel T, Nähse-Kumpf V, Kousholt AN, Klein DK, Lund-Andersen C, Lees M, Johansen JV, Syljuåsen RG, Sørensen CS. A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance. *EMBO Rep.* 2011;12(7):705–12. doi: 10.1038/embor.2011.99
 31. Wu S, Zhou J, Zhang K, Chen H, Luo M, Lu Y, Sun Y, Chen Y. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Front Oncol.* 2020;10:301. doi: 10.3389/fonc.2020.00301
 32. Baysal BE, DeLoia JA, Willett-Brozick JE et al. Analysis of the CHEK2 gene for predisposition to ovarian cancer. *Gynecological Oncology.* 2004;95(1):62–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.015
 33. Bartek J, Falck J, Lukas J. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;2:877–86. doi: 10.1038/35103059
 34. Norkvist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482–90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
 35. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL. et al. Molecular profiling of low-grade serous ovarian tumors identifies new candidate driver genes. *Oncotarget.* 2015;6:37663–77. doi: 10.18632/oncotarget.5438
 36. Ramus SJ, Song X, Dicks E. et al Germinal mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2 and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11):djv214. doi: 10.1093/jnci/djv214
 37. Talens RP, Boomsma DI, Tobi EW, et al. Variation, patterns, and temporal stability of DNA methylation: considerations for epigenetic epidemiology. *FASEB J.* 2010;24(9):3135–44. doi: 10.1096/fj.09-150490
 38. Shi H, Li Y, Wang X, et al. Association between RASSF1A promoter methylation and ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e76787. doi: 10.1371/journal.pone.0076787
 39. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(2):191–226. doi:10.6004/jnccn.2021.0007
 40. Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. *Immunological reviews.* 2017;276(1):80–96. doi: 10.1111/imr.12519
 41. Мамедов В.А., Бахидзе Е.В., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности лекарственного лечения у больных раком яичников с различным статусом гена BRCA. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; S1: 129–30. [Mamedov V.A., Bakhidze E.V., Imyanitov E.N. Evaluation of the effectiveness of drug treatment in ovarian cancer patients with different BRCA gene status. *Siberian journal of oncology.* 2009;S1:129–30 (In Russ.)].
 42. Имянитов Е.Н., Моисейченко В.М. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9(1):5. doi: 10.1186/1897-4287-9-5
 43. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2.* 2022;11:135–45. [Tyulyandin SA, Kolomiets LA, Morkhov KY et al. Practical guidelines for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and cancer of the fallopian tubes. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO №3s2.* 2022;11:135–45 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
 44. Alsop K, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2654–63. doi: 10.1200/jco.2011.39.8545
 45. Ali AT. Towards Prevention of Ovarian Cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018;18(6):522–37. doi: 10.2174/1568009618666180102103008
 46. Langelier MF, Pascal JM. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struc Biol.* 2013;23(1):134–43. doi: 10.1016/j.sbi.2013.01.003
 47. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(1):40–4. doi: 10.1093/annonc/mdw09
 48. Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М.: ИГ РОНЦ, 2014. [Lyubchenko LN, Bateneva EI. Medical genetic counseling and DNA testing in hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. М., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2014 (In Russ.)].
 49. Neuhausen SL, Ozelik H, Southey MC et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):379–86. doi: 10.1007/s10549-008-0153-8
 50. Chen Y, Du H, Bao L, Liu W. Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review. *Journal of Cancer.* 2018;9(1):141–7. doi: 10.7150/jca.21187