

# М

Ежемесячный научно-практический журнал

# МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Подписные индексы:  
по каталогу  
агентства  
«Роспечать» —  
81290;  
по каталогу  
«Пресса России» —  
42963

Телефоны  
для справок:  
(499) 612-81-07,  
(495) 518-14-51

Адрес для писем  
и бандеролей:  
125315,  
Москва, а/я 9

E-mail:  
genius-media@mail.ru

# 7 2013

## Читайте в номере:

Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Амелина С.С.,  
Амелина М.А., Ветрова Н.В., Векшина А.Б., Игумнов П.С.,  
Евдокименков В.Н., Ревазова Ю.А., Гинтер Е.К.  
Картографический анализ  
параметров генетической структуры населения  
Ростовской области

Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Идрисова Р.Ф.,  
Ахметгалева А.Ф., Хидиятова И.М., Хуснутдинова Э.К.  
Эпидемиологическая характеристика  
наследственных спастических параличей  
в Республике Башкортостан

Ляхович А.В., Епанчинцев А.Ю., Степанов В.А.  
Паракринные факторы  
в клетках с мутациями в гене *FANCD2* анемии Фанкони  
способствуют миграции, инвазии  
и уменьшают адгезию соседствующих клеток

Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю.,  
Филиппова М.Г., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н.  
Обоснование состава диагностической панели  
для генетического тестирования  
больных раком молочной железы и/или раком яичников:  
спектр частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*  
в российской популяции

Ижевская В.Л., Иванова Л.Ю.,  
Борзов Е.А., Журавлева И.В., Гинтер Е.К.  
Результаты анкетирования  
родителей детей, больных фенилкетонурией.  
1. Социально-демографические характеристики респондентов  
и их отношение к диагностике и лечению заболевания у ребёнка

Головатая Е.И., Прибушеня О.В., Лазюк Г.И., Бойша А.С.  
Исходы беременностей  
в семьях носителей робертсоновских транслокаций

# Обоснование состава диагностической панели для генетического тестирования больных раком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции\*

Батенева Е.И.<sup>1,2</sup>, Кадочникова В.В.<sup>1</sup>, Трофимов Д.Ю.<sup>1</sup>, Филиппова М.Г.<sup>2</sup>, Мещеряков А.А.<sup>2</sup>, Любченко Л.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ЗАО «НПФ ДНК-Технология», 117587, Москва, Варшавское ш., д. 125Ж, корп. 6, эт. 5, e-mail: elena.bateneva@gmail.com

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, Москва, Каширское ш. д.23, 115478, e-mail: clingen@mail.ru

Целью данного исследования было определение оптимального состава диагностической панели для генетического тестирования больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) в российской популяции. Мы установили частоты встречаемости двенадцати описанных ранее мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранных выборках больных РМЖ (1091 чел.) и больных РЯ (302 чел.). Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были найдены у 5,9% больных РМЖ и у 20,9% больных РЯ. Преобладала мутация 5382insC (*BRCA1*) — 4,0% и 11,6% от выборки больных РМЖ и РЯ соответственно. Высокая частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком яичников подтверждает необходимость проведения тотального генетического тестирования в этой группе. Обосновано включение восьми мутаций в генах *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT) и *BRCA2* (6174delT) в скрининговую диагностическую панель для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ.

**Ключевые слова:** мутация, *BRCA1*, *BRCA2*, рак молочной железы, рак яичников

## Введение

РМЖ и РЯ представляют собой важную социально-медицинскую проблему в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. В России в 2009 г. зарегистрированы 54 315 новых больных РМЖ. РМЖ занимает лидирующее положение как в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения (20,1%), так и в структуре смертности от них (17,4%). РЯ находится на 7-м месте по заболеваемости женского населения России (4,9%), в 2009 г. зарегистрированы 12 843 новых больных. В структуре смертности женщин от ЗНО РЯ занимает 6-е место (5,7%) [3].

Стадия РМЖ или РЯ является определяющей для прогноза течения заболевания: чем позже ставится диагноз, тем выше стоимость лечения и ниже его эффективность.

Таким образом, для снижения смертности от РМЖ и РЯ необходимо внедрение в клиническую практику инновационных высокотехнологичных методов ранней, в том числе и доклинической, диагностики.

Существуют группы повышенного риска развития РМЖ и РЯ, при этом один из самых важных факторов риска — генетическая предрасположенность. От 5 до 10% случаев РМЖ [4, 19] и от 10 до 17% случаев РЯ [6, 15] являются наследственными. Наследственные формы РМЖ и РЯ характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью, более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом возникновения, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [4, 6, 17, 23].

В 1994—1995 гг. были идентифицированы гены *BRCA1* (MIM 113705) [18] и *BRCA2* (MIM 600185) [24] (от BR<sup>e</sup>ast Cancer Associated). Гены *BRCA1* и *BRCA2* локализованы на 17-й и 13-й хромосомах соответственно и кодируют белки, участвующие в процессах репарации ДНК. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* играют основную роль в развитии наследственных форм РМЖ и РЯ, ими обусловлены 30—50% наследственных форм РМЖ

\* Авторы выражают признательность сотрудникам отделений опухолей молочных желез (зав. отделением д.м.н. профессор Воронников И.К.), опухолей женской репродуктивной системы (зав. отделением д.м.н. профессор Лактионов К.П.), реконструктивной и пластической онкологии (зав. отделением д.м.н. профессор Соболевский В.А.), диагностики опухолей (зав. отделением д.м.н. профессор Комов Д.В.), химиотерапии (зав. отделением д.м.н. профессор Горбунова В.А.), клинической фармакологии и химиотерапии (зав. отделением д.м.н. профессор Тюляндин С.А.), химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей (зав. отделением академик РАН профессор Личиницер М.Р.), лаборатории клинической онкогенетики (зав. лабораторией д.м.н. Любченко Л.Н.) ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН за помощь в сборе клинического материала.

[11] и 90–95% наследственных форм РЯ [15]. Данные о мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* объединены в Международной базе Breast Cancer Information Core (BIC) [10]. Во многих популяциях наблюдается так называемый эффект основателя (эффект «founder») — преобладание нескольких мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, специфичных именно для этой этнической группы [11]. Эффект основателя значительно упрощает генетическое тестирование и делает возможным создание соответствующих скрининговых программ. Определение спектра мутаций, характерных для популяции, — первый этап разработки недорогих тестов для обследования больных РМЖ и/или РЯ и здоровых женщин, находящихся в группе высокого риска (отягощённый семейный анамнез). В российской популяции преобладают мутации в гене *BRCA1*: они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В гене *BRCA1* намного чаще встречаются повторяющиеся мутации (эффект основателя), в то время как мутации, идентифицированные в гене *BRCA2* (за исключением 6174delT), уникальны [6, 7]. Соответственно при формировании панели для первичного генетического скрининга в российской популяции основное место в ней займут мутации в гене *BRCA1*.

При отборе мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* для панели нашего исследования мы руководствовались собственными данными и данными литературы о частотах их встречаемости в российской популяции. Как правило, подобные поисковые исследования проводятся на случайных выборках, но при таком подходе неизбежна гиподиагностика наследственных форм РМЖ/РЯ. Мы включили в панель не только самые частые, согласно данным многих авторов, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, но и некоторые более редкие. Таким образом, задачей нашего исследования было установление частот встречаемости 12 мутаций в генах *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA, 2963del10, 3747insA) и *BRCA2* (6174delT, 1528delAAAA, 9318delAAAA) в масштабных неотобранных выборках больных РМЖ и больных РЯ в российской популяции с целью формирования оптимальной скрининговой панели, включающей в себя наиболее распространённые мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

#### Материалы и методы

Исследованы неотобранные выборки больных РМЖ (1091 чел.) и РЯ (302 чел.) с гистологически подтверждённым диагнозом РМЖ и РЯ соответственно, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г.Москва, в 2010–2012 гг. Перед взятием материала (цельная периферическая кровь) у больных было получено информированное согласие на проведение исследования. В данное исследование были включены все больные РМЖ и РЯ без учёта этнической принадлежно-

сти для моделирования популяционного скрининга, релевантного для многонациональной Российской Федерации.

Экстракцию ДНК из 100 мкл цельной периферической крови проводили посредством комплекта реагентов «Проба-ГС-Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), согласно инструкции производителя.

Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием набора «ОнкоГенетика BRCA» (расширенная комплектация, включающая 12 мутаций в генах *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA, 2963del10, 3747insA) и *BRCA2* (6174delT, 1528delAAAA, 9318delAAAA)) (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), согласно инструкции производителя. Работа тест-систем основана на модифицированном методе «примыкающих проб» (kissing probes) [5]. ПЦР проводили с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

#### Результаты и обсуждение

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были обнаружены у 64 больных РМЖ (5,9% в неотобранной выборке, таблица), что не противоречит опубликованным ранее частотам для российской популяции.

Известно, что наследственный РМЖ развивается в более молодом возрасте, чем спорадический [4–7]. Ранее Л.Н. Любченко было показано, что средний возраст постановки диагноза РМЖ у пациентов-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляет  $41,7 \pm 2,9$  и  $44,7 \pm 2,7$  года соответственно, тогда как в группе пациентов с онкологически не отягощённым семейным анамнезом и без изменений в генах *BRCA1* и *BRCA2* —  $53,7 \pm 3,8$  года [6]. Детальный сбор клинической информации в данном исследовании представлял значительную сложность, учитывая большой объём выборки, и проводился, в первую очередь, для носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Средний возраст постановки диагноза РМЖ (для 60 больных с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*) составил  $41,1 \pm 8,2$  года. При этом у 23 пациенток (38,3%) РМЖ был диагностирован в возрасте 41–50 лет, у 9 чел. (15,0%) — в возрасте 51 год и старше. Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности генетического тестирования больных РМЖ с целью обнаружения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в возрасте до 50 лет.

Для более полного выявления наследственных форм заболевания проведение генетического скрининга оправданно для всех больных РМЖ без ограничений по возрасту манифестации.

Было проведено выборочное медико-генетическое консультирование больных-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (56 чел.). У 31 больной из этой группы (55,4%) отмечалось два и более случаев РМЖ и/или РЯ

в семье (т.е. как минимум один больной родственник). Случаи других опухолей в семейном анамнезе зарегистрированы у 15 пациенток (26,8%). У 10 пробандов (17,8%) семейный анамнез не был онкологически отягощён: эти больные не вошли бы в группу высокого риска по носительству мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, если бы в качестве критерия включения в неё использовался только отягощённый семейный анамнез.

Согласно результатам нашего исследования, наиболее эффективным вариантом выборочного тестирования больных РМЖ было бы использование любого из следующих критериев и их сочетания:

1. Возраст манифестации РМЖ до 50 лет включительно;

2. Онкологически отягощённый семейный анамнез (при этом под отягощённостью понимается наличие в семье двух и более случаев РМЖ, РЯ и других злокачественных новообразований независимо от возраста их развития).

При таком подходе были бы выявлены 96,4% (54 из 56 чел.) больных-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Частота обнаружения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных РЯ в нашем исследовании была высокой и составила 20,9% от неотобранной выборки (таблица). Следует отметить, что часть больных РЯ была направлена на генотипирование в ходе проведения медико-генетического консультирования, что могло внести

Таблица

Частоты мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранных выборках больных раком молочной железы и больных раком яичников

Ген	Наименование (номенклатура BIC, HGVS, rs-номер)	Принадлежность скрининговой панели	Рак молочной железы (1091 чел.)		Рак яичников (302 чел.)	
			Число больных с мутацией	Частота в выборке (%)	Число больных с мутацией	Частота в выборке (%)
<i>BRCA1</i>	5382insC, c.5266dupC, rs80357906	+	44	4,0	35	11,6
<i>BRCA1</i>	4153delA, c.4034delA, rs80357711	+	8	0,7	7	2,3
<i>BRCA1</i>	300T>G (p.Cys61Gly), c.181T>G, rs28897672	+	4	0,4	8	2,7
<i>BRCA1</i>	2080delA, c.1961delA, rs80357522	+	2	0,2	7	2,3
<i>BRCA1</i>	3819delGTAAA, c.3700_3704delGTAAA, rs80357609	+	2	0,2	1	0,3
<i>BRCA2</i>	6174delT, c.5946delT, rs80359550	+	2	0,2	3	1,0
<i>BRCA1</i>	185delAG, c.68_69delAG, rs80357713	+	1	0,1	2	0,7
<i>BRCA1</i>	3875delGTCT, c.3756_3759delGTCT, rs80357868	+	1	0,1	0	0
<i>BRCA1</i>	3747insA, c.3627_3628insA, rs80357729	-	0	0	0	0
<i>BRCA1</i>	2963del10, c.2844_2853del10, rs не определён	-	0	0	0	0
<i>BRCA2</i>	1528delAAAA, c.1300_1303delAAAA, rs не определён	-	0	0	0	0
<i>BRCA2</i>	9318delAAAA, c.9090_9093delAAAA, rs не определён	-	0	0	0	0
Всего			64	5,9	63	20,9

определённую погрешность, но частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* оставалась высокой (19,4%) и без учёта этих пациенток. Эти данные подтверждают обоснованность проведения генетического тестирования с целью обнаружения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* всем больным РЯ [20].

Если говорить о возрасте развития наследственного РЯ сравнительно со спорадическим, то ранее Л.Н. Любченко было показано, что средний возраст постановки диагноза у больных РЯ — носителей мутаций в гене *BRCA1* составил  $47,9 \pm 9,7$  года, а в группе пациенток со спорадическим РЯ —  $56,0 \pm 6,8$  года [6]. В данном исследовании клиническая информация была собрана частично, преимущественно для больных-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Средний возраст постановки диагноза РЯ (для 47 больных с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*) составил  $47,0 \pm 9,3$  года. При этом лишь у четверти больных (12 чел.) диагноз РЯ был поставлен в возрасте до 40 лет, у 21 пациентки (44,7%) — в возрасте 41—50 лет и у 14 чел. (29,8%) — в возрасте 51 год и старше. Подобное распределение в сочетании с высокой частотой обнаружения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной выборке больных РЯ (20,9%) не даёт оснований ограничивать генетическое тестирование какими-либо возрастными рамками.

В спектре обнаруженных мутаций и у больных РМЖ, и у больных РЯ преобладала мутация 5382insC (*BRCA1*) — её доля составила 68,8 и 55,6% соответственно (рисунок). Это согласуется с данными многочисленных работ отечественных и зарубежных авторов, в которых было показано преобладание мутации 5382insC в гене *BRCA1* в различных регионах Российской Федерации [1, 2, 6, 9, 16, 21, 22].

Семь мутаций — 185delAG, 4153delA, 5382insC, Cys61Gly, 2080delA, 3819delGTAAA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* — были зарегистрированы и у больных РМЖ, и у больных РЯ (таблица), каждая из них обнаружена ранее в российской популяции более чем в одном исследовании [1, 2, 6, 8, 12, 13, 16, 21]. Мутация 3875delGTCT в гене *BRCA1* была найдена только у одной больной РМЖ (таблица), её отсутствие в группе больных РЯ может быть связано с меньшим размером выборки. Мутации 2963del110, 3747insA в гене *BRCA1* и 1528delAAAA, 9318delAAAA в гене *BRCA2* не были обнаружены. Поскольку в работах, сообщающих об этих мутациях [2, 6, 22], случаи их обнаружения единичны, можно предположить, что они уникальны и для скрининга не значимы.

В целом, один и тот же набор мутаций формирует предрасположенность и к РМЖ, и к РЯ. Спектры мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при РМЖ и РЯ (рисунок) характеризуются значительным сходством по составу и некоторыми различиями в долевом соотношении выявленных мутаций. Доля преобладающей мутации 5382insC в гене *BRCA1* при РМЖ выше, чем при РЯ (68,8% vs 55,6%). При РЯ чаще, чем при РМЖ, отмечены

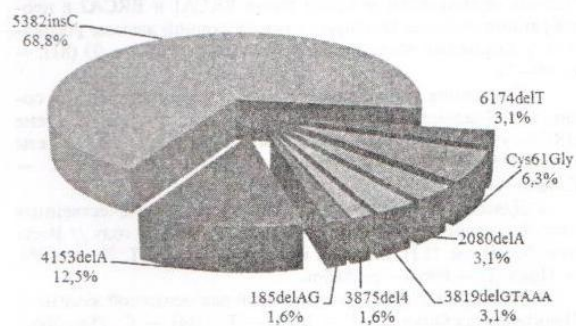
мутации Cys61Gly (12,7% vs 6,3%) и 2080delA (11,1% vs 3,1%) в гене *BRCA1*. Высокая частота мутации 2080delA в гене *BRCA1* именно при РЯ уже была отмечена ранее, было высказано предположение, что она обладает специфическими свойствами, обуславливающими предрасположенность к развитию в основном РЯ [7]. Аналогичное предположение в отношении мутации 4153delA в гене *BRCA1* [7] в нашем исследовании не подтверждено (12,5% при РМЖ vs 11,1% при РЯ), что согласуется с результатами других авторов [14].

### Заключение

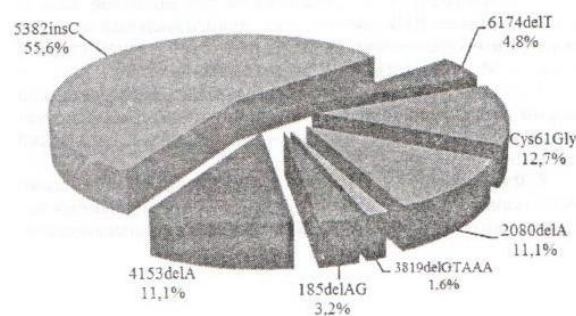
Таким образом, определены следующие критерии включения в группы, подлежащие генетическому тестированию с целью обнаружения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*:

1. РЯ в любом возрасте;
2. РМЖ в возрасте до 50 лет включительно;
3. РМЖ у больных с онкологически отягощённым семейным анамнезом (два и более случаев РМЖ, РЯ и других злокачественных новообразований).

Для более полного выявления наследственных форм заболевания оправданно проведение генетического



(А) у больных раком молочной железы



(Б) у больных раком яичников

Спектр обнаруженных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком молочной железы (А) и у больных раком яичников (Б)

тестирования всем больных РМЖ, учитывая относительно невысокую стоимость и доступность скрининговых тестов в России, как в популяции с выраженным эффектом основателя и небольшим спектром частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Диагностическую панель, включающую 8 мутаций (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*), можно рекомендовать в качестве стандартной для первичного генетического скрининга пациентов, направленных на обследование в учреждения здравоохранения с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ и подтверждению генетического диагноза наследственной формы злокачественного новообразования (РМЖ и/или РЯ). Генетическое тестирование позволяет идентифицировать большинство случаев наследственных форм у больных РМЖ и/или РЯ с последующей индивидуализацией лечения пациенток и направить усилия на профилактику и раннюю диагностику заболеваний при обнаружении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у здоровых женщин.

#### Список литературы

1. Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н. и соавт. Частота одиннадцати мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок // Уральский Медицинский Журнал. — 2011. — 03 (81). — С. 69–73.
2. Грудина Н.А., Голубков В.И., Тихомирова О.С. и соавт. Преобладание широко распространённых мутаций в гене *BRCA1* у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга // Генетика. — 2005. — Т. 41(3). — С. 405–410.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, №3(85). — Прил. 1. — Июль–сентябрь.
4. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая Онкология. — 2010. — Т. 11(4). — С. 258–266.
5. Кофиади И.А., Ребриков Д.В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой // Генетика. — 2006. — Т. 42(1). — С. 22–32.
6. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: Дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009.
7. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: Дисс. на соискание учёной степени д.биол.н. — М.: Медико-генетический научный центр РАМН, 2011.
8. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паюниди Ю.Г. и соавт. Использование биочипов при изучении распространённых мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция) // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41. — С. 37–42.
9. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и соавт. *BRCA1* и *BRCA2* мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе // Сибирский Онкологический Журнал. — 2010. — Т. 5. — С. 32–35.
10. Breast Cancer Information Core (BIC), web: research.nhgri.nih.gov/bic.
11. Ferla R., Calo V., Cascio S. et al. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18 (Suppl. 6). — P. 93–98.
12. Gayther S.A., Harrington P., Russell P. et al. Frequently occurring germ-line mutations of the *BRCA1* gene in ovarian cancer families from Russia // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 1239–1242.
13. Iyevleva A.G., Suspsitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients // Cancer Lett. — 2010. — Vol. 298. — P. 258–263.
14. Krylova N.Y., Lobeiko O.S., Sokolenko A.P. et al. *BRCA1* 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients // Hered. Cancer. Clin. Pract. — 2006. — Sep. 15. — Vol. 4(4). — P. 193–196.
15. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment // Radiographics. — 2011. — May–Jun. — Vol. 31(3). — P. 625–646.
16. Loginova A.N., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N. et al. Spectrum of mutations in *BRCA1* gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families // Bull. Exp. Biol. Med. — 2003. — Vol. 136. — P. 276–278.
17. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management // Mol. Oncol. — 2009. — Apr. — Vol. 3(2). — P. 97–137.
18. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1* // Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 66–71.
19. Newman B., Austin M.A., Lee M., King M.C. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — May. — Vol. 85(9). — P. 3044–3048.
20. Suspsitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N. et al. High frequency of *BRCA1*, but not *CHEK2* or *NBS1* (*NBN*), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hered. Cancer Clin. Pract. — 2009. — Feb. 25. — Vol. 7(1). — P. 5.
21. Szabo C.I., King M.C. Population genetics of *BRCA1* and *BRCA2* // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 1013–1020.
22. Tereschenko I.V., Basham V.M., Ponder B.A., Pharoah P.D. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Russian familial breast cancer // Hum. Mutat. — 2002. — Vol. 19. — P. 184.
23. Van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J. Pathology of hereditary breast cancer // Cell. Oncol. (Dordr.). — 2011. — Apr. — Vol. 34(2). — P. 71–88.
24. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2* // Nature. — 1995. — Vol. 378. — P. 789–792.

Genetic testing of breast and/or ovarian cancer patients  
in Russian population:  
justification for diagnostic panel composition  
containing *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations

Bateneva E.I.<sup>1,2</sup>, Kadochnikova V.V.<sup>1</sup>, Trofimov D.Yu.<sup>1</sup>,  
Filippova M.G.<sup>2</sup>, Meshcheryakov A.A.<sup>2</sup>, Liubchenko L.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — DNA-Technology Ltd, Moscow, 117587, Varshavskoye sh. 125 building 6, phone/fax +74959804555,  
e-mail: elena.bateneva@gmail.com

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» under the Russian Academy of Medical Sciences,  
115478, Moscow, Kashirskoye sh. 23, phone +74993244321, fax +74993235777, e-mail: clingen@mail.ru

We aimed to define the optimum diagnostic panel for genetic testing of breast and/or ovarian cancer patients in Russian population. We determined frequencies of twelve known mutations in *BRCA1* and *BRCA2* among random samples of breast (1091 cases) and ovarian (302 cases) cancer patients. We found 5,9% and 20,9% mutation carriers with prevalence of founder mutation 5382insC in *BRCA1* (4,0% and 11,6%) among breast and ovarian cancer patients, subsequently. High frequency of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among ovarian cancer patients confirms the necessity of total genetic testing in this group. We assume testing for mutations in *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA) and *BRCA2* (6174delT) could be recommended for inclusion in screening programs for revelation of hereditary breast and ovarian cancer cases.

**Key words:** mutation, *BRCA1*, *BRCA2*, breast cancer, ovarian cancer