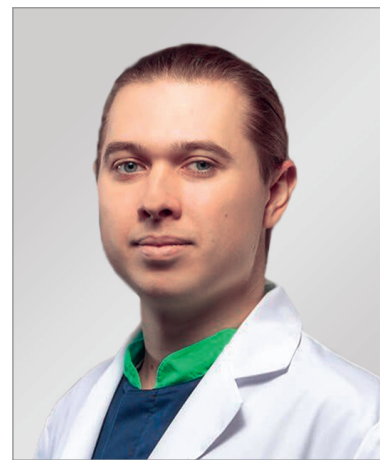


Сучасні можливості генетики в Україні у запобіганні розвитку спадкових форм раку

У сучасному світі онкологічні захворювання становлять чи не найбільшу загрозу життю людини, поступаючись тільки серцево-судинній патології [1]. Більшість неінфекційних хвороб людини, зокрема й онкологічні захворювання, є багатофакторними, і їх розвиток пов'язаний у тому числі з генетичними чинниками. Це, з одного боку, підвищує з віком ризик виникнення хронічних захворювань, а з іншого – дає змогу разом з лікарем розробити заходи з їх профілактики, раннього виявлення й ефективного лікування [2]. Про це розповів молекулярний генетик відділу молекулярної патології і генетики Медичної лабораторії CSD LAB Денис Сергійович Козаков.



Д.С. Козаков

Чи може рак бути генетично зумовленим?

– Так. За сучасною статистикою близько 10% всіх онкологічних захворювань є спадковими (спричинені гермінативними мутаціями) [3]. Серед факторів ризику, таких як шкідливі звички, спосіб життя, інфекційні агенти (наприклад, вірус папіломи людини), носійство спадкових мутацій у генах «критичної інфраструктури» клітини є одним з найбільш вагомим та одним з найменш зрозумілим і висвітленим у літературі [4].

Чи дозволяє виявлення генетичних факторів ризику розвитку раку уникнути захворювання?

– Визначення генетичних ризиків уможливило запобігти розвитку раку шляхом спрямованого обмеження впливу зовнішніх факторів (персоналізована профілактика). Крім того, впровадження систематичного моніторингу дає змогу виявити рак на ранній стадії, а сучасні методи боротьби зі злоскісними пухлинами – в багатьох випадках повністю вилікувати пацієнта. Бо рак виліковний!

Які типи раку можуть бути спадковими?

– Слід зауважити, що частота спадкових форм раку значно варіює серед різних видів злоскісних новоутворень різної локалізації. Найчастіше спадковим буває:

- рак яєчника;
- рак грудної залози;
- рак передміхурової залози;
- рак підшлункової залози;
- рак шлунка;
- колоректальний рак та ін.

Які генетичні порушення найчастіше викликають розвиток спадкового раку?

– За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), тестування на спадковий рак включає гени, що належать до групи генів репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR), а саме: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* та *TP53*, а також *CDH1*, *CDKN2A*, *EPCAM* і гени системи репарації помилок комплементарності (MMR), включаючи *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. При цьому вибір генів для тестування залежить від показань (локалізації, типу раку). Гени HRR є обов'язковими компонентами панелей для оцінювання спадкової схильності до розвитку раку грудної залози, яєчника, передміхурової та підшлункової залози. Наприклад, генетична панель MyGene HRR у Медичній

лабораторії CSD LAB включає весь перелік генів для вказаних спадкових форм раку. Крім того, для виявлення генетичної схильності до розвитку меланоми рекомендована оцінка *CDKN2A*, а для коло-ректального раку важливим є тестування генів MMR, які відповідають за репарацію помилок комплементарності ДНК [5].

Як спадкові чинники підвищують ризик виникнення раку?

– Найчастіше факторами ризику розвитку спадкового раку є гермінативні (спадкові) мутації в генах, що контролюють інтактність геному, процеси поділу та загибелі клітин в організмі. Ці гени кодуєть білки, що регулюють виправлення пошкоджень генетичного коду або запобігають пухлинним процесам через регуляцію клітинного циклу й апоптозу.

Класичний приклад – спадкові мутації в генах *BRCA1* і *BRCA2*. Ці гени залучені до процесів репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. Дослідження наявності мутацій у цих генах рекомендовані для виявлення спадкової схильності до раку грудної залози, яєчника, передміхурової та підшлункової залози [5]. Саме успадкування мутацій у генах системи HRR призводить до збільшення ризику розвитку раку. Однак у процесі HRR залучені й інші гени. Вони опосередковують роль *BRCA1* та *BRCA2* у клітинних процесах, а визначення мутацій у них також рекомендоване для виявлення спадкової схильності до раку.

Що таке HRR?

– HRR – це комплекс генів, які забезпечують складний процес відновлення ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. Гени, залучені в цю систему, беруть участь у відновленні серйозних пошкоджень ДНК, у тому числі дволанцюгових розривів. Така репарація відбувається шляхом залучення матеріалу гомологічної хромосоми. В організмі людини міститься 46 хромосом – 23 набори парних хромосом. Кожна хромосома складається з ДНК і білків. Кожна нитка ДНК представлена подвійним ланцюжком нуклеотидів, розташованих за принципом комплементарності. Маючи один ланцюжок, можна побудувати другий. Отже, при пошкодженні одного ланцюга репарація здійснюється шляхом відтворення нормальної будови за «інструкцією», наданою у збереженому ланцюгу.

Що робити, коли пошкоджені обидва ланцюги ДНК і первинна «інструкція» знищена?

– Саме у таких випадках на допомогу приходять гени системи HRR, що ініціюють репарацію шляхом залучення неуразрешеної другої (гомологічної) хромосоми, бо там є аналогічна «інструкція». Система HRR знаходить потрібну ділянку гомологічної хромосоми і «вирізає» фрагмент одного з двох ланцюгів ДНК, яку як латку вмонтовує у пошкоджену хромосому, і на її основі відновлюється другий ланцюжок ДНК. У результаті обидві хромосоми мають початковий генетичний код, і всі здорові.

Не дивно, що спадкові мутації в генах HRR мають серйозні наслідки. Бо при значних пошкодженнях і дволанцюгових розривах можливість відновлення пошкодженої ДНК обмежена. Помилки (мутації) накопичуються, і ризик розвитку злоскісних пухлин зростає.

Чому ризик розвитку спадкового раку з віком підвищується?

– Навіть за наявності спадкових мутацій у генах HRR рак розвивається не у всіх і не одразу. Такі мутації визначають підвищення вірогідності розвитку раку з віком. Причина криється в механізмах внутрішньої профілактики і феномену «резервного копіювання», що забезпечує певний захист від незворотних пошкоджень за рахунок двох ланцюгів у ДНК, або двох гомологічних хромосом, у яких з однієї копії можна відтворити іншу.

У здоровій тканині при пошкодженні генів групи HRR або успадкуванні дефектного гена від батьків «непрацездатною» є лише одна копія цього гена. За таких умов друга копія цього гена буде продукувати робочий білок і підтримувати здоровий клітинний функціонал систем репарації. Вплив зовнішніх факторів щодня спричиняє тисячі генетичних мутацій в організмі, що накопичуються з віком. Системи репарації ДНК, у свою чергу, протидіють цим змінам і виправляють помилки генетичного коду. Коли більшість клітинних підсистем зазнають генетичних мутацій, зазвичай у клітині є друга копія такого ж самого гена, яка забезпечує продовження її функціонування.

Проте при пошкодженні другої та єдиної здорової копії (феномен «подвійного удару», тобто ушкодження обох алелей (копій) гена) ризик розвитку злоскісних новоутворень зростає. Якщо одна з копій пошкоджена з народження, такі мутації можуть призвести або до ліквідації пошкодженої клітини, або до неможливості відновлення пошкоджень ДНК, накопичення мутацій

у геномі та неконтрольованого розмноження/росту, що є однією з характеристик онкогенезу.

Коли потрібне тестування на спадковий рак?

– Згідно з рекомендаціями NCCN, генетичне тестування для виявлення спадкової схильності до розвитку онкологічних захворювань показано:

- здоровим особам (без раку), якщо:
 - спадкову мутацію, що визначає схильність до розвитку раку, виявлено у кровного родича;
 - у двох і більше близьких родичів виявлено рак;
- пацієнтам з виявленим раком:
 - якщо рак діагностовано у віці до 45 років;
 - якщо аналогічний тип раку було виявлено у близького родича;
 - у разі визначення мутацій у пухлині, що належить до категорії новоутворень з високою частотою спадкового раку;
 - якщо виявлена мутація в генетичному профілі пухлини має клінічні наслідки, такі як схильність до спадкового раку;
 - які відповідають критеріям тестування синдромів Лі – Фраумені, Коудена/гамартоми PTEN або Лінча;
- особам, особистий або сімейний анамнез яких включає:
 - рак грудної залози;
 - рак яєчника;
 - рак підшлункової залози;
 - рак передміхурової залози;
 - колоректальний рак.

Тестування не показано, проте рекомендоване для євреїв ашкеназі без додаткових факторів ризику.

Генетичне тестування на схильність до спадкового раку дозволяє вжити заходів для вчасного виявлення пухлини та збільшує шанси на успішне лікування. Інформація про генетичний спадок – це перший крок на шляху до запобігання онкологічним захворюванням.

Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Death and Mortality: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Genomics & Precision Health: https://www.cdc.gov/genomics/famhistory/famhist_chronic_disease.htm.
3. National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>.
4. World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
5. NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2022. 2022 March 9.