

С.О. Генік-Березовська¹
С.В. Клименко²

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, *CHEK2*, мутація *T100delC*, іонізуюче випромінювання.

АСОЦІАЦІЯ МУТАЦІЙ ГЕНА *CHEK2* ТА ІНШИХ НИЗЬКОПЕНЕТРАНТНИХ ГЕНІВ СХИЛЬНОСТІ ДО ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ З РОЗВИТКОМ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Проаналізовано сучасні відомості щодо асоціації мутації гена репарації ДНК CHEK2 та деяких інших генетичних поліморфізмів з ризиком розвитку спорадичного та спадкового/сімейного раку молочної залози. За даними численних досліджень, за наявності мутації CHEK2 (насамперед мутації T100delC) такий ризик підвищується загалом у 2–3 рази, а у випадку онкологічного сімейного анамнезу — в 4–5 разів. Інші генетичні порушення та вплив генотоксичних факторів зовнішнього середовища, у тому числі іонізуючого випромінювання, можуть модифікувати (підвищувати) пенетрантність CHEK2-мутації. Це, на думку авторів, обґрунтовує доцільність вивчення в Україні особливостей поліморфізму CHEK2 у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (когорти жінок — ліквідаторів аварії та евакуйованих із радіаційно забруднених територій), особливо у тих, що захворіли на рак молочної залози.

Одним із найбільш серйозних наслідків опромінення людини малими дозами іонізуючої радіації є розвиток онкологічних захворювань. За оцінками United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Науковий комітет ООН з дії атомної радіації — НКДАР ООН), приблизно у 10 із 1000 опромінених виявляють рак щитоподібної залози, а у 10 жінок із 1000 — рак молочної залози (РМЗ) (у розрахунку на кожен грей індивідуальної поглиненої дози) [1].

У перші 25 років після аварії на Чорнобильській атомній електростанції у ліквідаторів, які працювали в 1986–1987 рр., зареєстровано підвищений ризик розвитку лейкемії, а серед жінок-ліквідаторів відзначено більшу кількість випадків виникнення РМЗ [2]. Серед усіх форм солідних пухлин найбільшим було підвищення захворюваності на рак щитоподібної залози — у 5,6 раза. Але, виходячи з досвіду спостереження за постраждалими внаслідок атомних бомбардувань Хіросіми та Нагасакі, можна стверджувати, що через 20–40 років після аварії в Чорнобилі можливим є зростання поширеності й інших онкологічних захворювань — раку шлунка і кишечника, а також легені. Дані про підвищення смертності від солідних злоякісних пухлин серед учасників робіт із ліквідації наслідків аварії та специфічних груп населення потрібно інтерпретувати з обережністю, а подальший контроль і наукові дослідження мають поліпшити наше розуміння цього ефекту [3].

Даними епідеміологічних досліджень підтверджено існування причинного зв'язку між розвитком

РМЗ та іонізуючим випромінюванням. Окрім того, обговорюється ймовірність підвищення ризику розвитку радіаційного раку за наявності генетично зумовленої схильності до його виникнення.

Розвиткові радіаційного раку можуть сприяти низькопенетрантні гени, поліморфізм яких поширений у загальній популяції [4]. Прийнято поділяти гени за частотою поширеності (Т, %) алеля, що веде до виникнення певної онкопатології, і відносним ризиком (relative risk — RR) останньої на такі групи: високопенетрантні гени (RR > 8, Т < 0,1%) — *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*; середньопенетрантні (RR > 3, Т = 0,1 ± 10,0%) — *CHEK2*, *ATM*, *BRIP*, *PABL2*; низькопенетрантні (RR < 2, Т > 20,0%) — *LSP1*, *CASP8*, *TNRC9*, *MAPK3K1*, *FGFR2* та ін.

В останні роки ідентифіковано декілька розповсюджених низькопенетрантних генів, які зумовлюють схильність до злоякісних новоутворень [5, 6]. Значним досягненням у вивченні патогенезу РМЗ стало відкриття генетичних поліморфізмів (ГП), що визначають спадкову схильність до цього захворювання. Оскільки спадкові фактори у 75% сімейних випадків РМЗ залишаються невідомими, запропоновано полігенну модель. Висловлено припущення, що у розвитку РМЗ може брати участь велика кількість генних локусів, кожен з яких має слабкий ефект, а поєднання декількох із них призводить до виникнення спадкової схильності до захворювання [7]. Для перевірки гіпотези заплановано та проведено кілька масштабних досліджень за участю багатьох колективів науковців з країн Західної, Східної Європи, США та Азії, в яких

вивчали асоціації РМЗ з різними геномними варіаціями (Genome-Wide Association Studies — GWAS). У цих роботах досліджено сотні тисяч ГП (однонуклеотидних замін) та встановлено їх асоціації з РМЗ у декількох тисяч хворих [8]. Виявлено, що поліморфізми rs2981582, rs1219648, rs1078806 гена *FGFR2*; rs3803662, rs12443621 гена *TNRC9/TOX3*, 16q12.1; rs889312 гена *MAP3K1*, 5q11.2; rs3817198 гена *LSP1* пов'язані з ризиком розвитку РМЗ.

Поліморфізм генів репарації ДНК може впливати на формування та ступінь генетичної нестабільності соматичних клітин після дії іонізуючого випромінювання. Встановлення зв'язку між ризиком розвитку РМЗ внаслідок дії іонізуючого випромінювання і поліморфними варіантами гена *CHEK2* як тако-го, що контролює цілісність ДНК, а також іншими низькопенетрантними генами може висвітлити особливості розвитку радіаційноасоційованого раку та сприяти розробці заходів щодо його профілактики.

Ген *CHEK2*, який належить до генів репарації ДНК, локалізується на хромосомі 22q12.1, кодує білок СНЕК2-протеїнкіназу, що діє як пухлинний супресор та активується у відповідь на пошкодження ДНК, зокрема спричинене іонізуючим випромінюванням. *CHEK2* виконує ключову роль у комплексній сітці контролю геномної цілісності «геном-нагляд» (genome-surveillance), яка координує клітинний цикл із репарацією ДНК і виживанням або загибеллю клітин. Такий нагляд реалізується шляхом функціонування низки білків, що здійснюють моніторинг клітинного циклу на певних етапах його проходження (checkpoints). У відповідь на різні форми пошкоджень ДНК, зумовлені генотоксичними стресами, може відбутися неповна репарація ДНК, а група молекулярних каскадів це виявляє. До ДНК-пошкоджувальних впливів належать середовищні мутагени (хімічні речовини, іонізуюче випромінювання), а також різні ендогенні реактивні форми кисню, що утворюються під час клітинного метаболізму. Механізми моніторингу та сповіщення забезпечують швидкий «аварійний сервіс» завдяки ампліфікації сигналів, що передаються від пошкоджених ДНК до моніторингових ефекторів, які затримують проходження клітинного циклу та активують репарацію ДНК.

Ген *CHEK2* містить приблизно 50 Кб геномної ДНК та складається з 14 екзонів. СНЕК2-протеїнкіназа належить до групи CDS1 (серин-треонінові кінази) та існує у вигляді трьох ізоформ. N-термінальний домен при впливі генотоксичних чинників фосфорилується за допомогою АТМ/ATR-кіназ і виконує регуляторну функцію. FHA (Forkhead-associated) домен бере участь у динамічній міжбілковій взаємодії СНЕК2 при передачі сигналів під час моніторингу клітинного циклу. Кіназний домен (SQ/TQ) займає майже всю C-термінальну половину СНЕК2, містить головний функціональний елемент — активаційний вузол та характеризується структурною гомологічністю з іншими серин-треоніновими кіназами.

СНЕК2-протеїнкіназа виконує одну із ключових ролей у системі «геном-нагляд». Активація СНЕК2 відбувається в АТМ-залежний спосіб шляхом фосфорилування треоніну-68. Активована СНЕК2 інгібує активність фосфатази CDC25C, попереджуючи вхід клітини в мітоз. Як наслідок, відбуваються інгібує фосфорилування і подальша деградація членів сімейства CDC25 (A, B, C), що призводить до інактивації циклінзалежних кіназ (CDK2 в S-фазі або CDK1 в G2-фазі) і зупинки клітинного циклу. СНЕК2 фосфорилує пухлинний супресор p53, що веде до арешту клітинного циклу на стадії G1 або апоптозу. Крім цього, СНЕК2 фосфорилує BRCA1, запускаючи у відповідь на пошкодження репарацію ДНК [9–13].

Вченими ідентифіковано кілька мутацій у гені *CHEK2* — 1100delC, яка попереджує фосфорилування протеїну; A347D та R145W, які є міссенс-мутаціями; R3W і I157T, функціональні наслідки яких чітко не встановлені [14].

Спершу мутацію гена *CHEK2* 1100delC пов'язували з синдромом Li-Fraumeni, який характеризується надзвичайно інвазивним фенотипом сімейного раку. У 1999 р. D.W. Bell та співавтори [15] відкрили три ембріональні *CHEK2*-мутації у 4 пацієнтів із класичним Li-Fraumeni синдромом та у 18 сім'ях з ознаками, подібними до Li-Fraumeni синдрому, із парадоксальною відсутністю мутацій у гені *p53*, припустивши, що *CHEK2* може бути новим переддиспозиційним фактором виникнення зазначеного синдрому. Проте подальші дослідження, присвячені вивченню p53-негативних варіантів синдрому Li-Fraumeni, не підтвердили цих результатів, встановивши, що функція *CHEK2* необхідна для підтримання хромосомної стабільності соматичних клітин і є незалежною від p53 [16, 17].

Мутація *CHEK2* 1100delC є найбільш поширеною і призводить до синтезу неповноцінного вкороченого білка СНЕК2 зі зниженою чи відсутньою кіназною активністю. 1100delC-алельний варіант виявлено у 5,1% хворих на РМЖ із 718 західноєвропейських та північноамериканських родин, у яких відсутні *BRCA1* або *BRCA2* мутації, та в 1,1% здорових індивідів. Автори відзначили, що наявність 1100delC-мутації спричиняє двократне підвищення ризику виникнення РМЗ у пацієнток, що становить приблизно 1% від усіх випадків цього захворювання [18].

Найвищу популяційну частоту мутації *CHEK2* — 1100delC відзначали у Нідерландах (1,3–1,6%) та Фінляндії (1,1–1,4%), нижчу — у Швеції (0,7–1,0) [19], Великобританії (0,35–0,5%), Німеччині (0,15–0,25%), Австралії (0,14%) [20], Польщі (0,20–0,25%) [21, 22], Чехії (0,27%) [23], Італії (0,11%) [24], США (0,3–0,4%) [25, 26] та Канаді (0,2%) [27]. В Іспанії цю мутацію не виявили взагалі [28]. У Країні Басків мутацію 1100delC зафіксували у 0,93% випадків РМЗ та жодному — у контрольній популяції [29]. Дослідження чилійських вчених [30]

не підтвердили наявності мутації гена *CHEK2* 1100delC у родинах із сімейним РМЗ у популяції Південної Америки. Сучасна популяція Чилі утворилася шляхом асиміляції південноамериканських індіанців та іспанських колонізаторів у XVI–XVII ст. Іспанці прибули в Чилі саме з півдня Іспанії, де ця мутація не виявлена. Оскільки найвища частота мутації *CHEK2* 1100delC зафіксована у Північній та Західній Європі, а найнижча — на півдні Європи, існує гіпотеза про градієнтно-поступове зниження поширеності цієї мутації у напрямку із Північно-Західної до Південно-Східної Європи, що спричинене її спільним спадковим походженням на Півночі Європи та пов'язано з ефектом засновника. 1100delC є мутацією, що виникла в одній із гамет предка (так звана неомутація, або мутація *de novo*), а згодом передавалася з покоління до покоління.

У Фінляндії мутація 1100delC виявлена у 5,5% із 507 пацієнтів із сімейним анамнезом РМЗ (без мутацій *BRCA*) порівняно з 1,4% зі 1885 здорових осіб (контрольна група) фінської популяції. Крім цього, пацієнти з білатеральним РМЗ у 6 разів частіше були носіями алеля 1100delC, ніж при унілатеральному РМЗ [31]. Проведено скринінг на гермінальні мутації у 7 генах схильності до розвитку РМЗ — *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIPI1*, *RAD50* та *CDH1* у 82 осіб із високим ризиком розвитку спадкового РМЗ та/або раку яєчника з негативним тестом на фундаментальні мутації *BRCA1* або *BRCA2* та у групі контролю (384 здорових осіб із фінської популяції). У 12,2% виявлено 2 алельні варіанти гена *CHEK2* — 470T>C та/або 1100delC, що вказує на значну роль цих мутацій для осіб із високим ризиком розвитку РМЗ, проте необхідно провести сегрегаційний аналіз, щоб оцінити клінічну значущість цих мутацій [32].

У 5 країнах проведено генотипування 1100delC алеля у 10 860 випадках РМЗ та у 9065 контрольних випадках (10 досліджень методом «випадок-контроль»). Алель 1100delC виявлено у 1,9% пацієнтів із РМЗ та 0,7% осіб контрольної групи (відношення шансів — ВШ — 2,34; 95% довірчий інтервал — ДІ — 1,72–3,20). Виявлено вищу частоту 1100delC алеля серед жінок, які мають хворих родичів першого ступеня спорідненості (ВШ 1,44; 95% ДІ 0,93–2,23; $p = 0,10$), та більш ранній початок розвитку захворювання ($p = 0,002$) [19]. Більш ранній дебют ракової хвороби реєстрували у носіїв мутації 1100delC, на відміну від тих, у яких така мутація відсутня [33]. Ці результати підтверджують гіпотезу мультиплікативного впливу *CHEK2* 1100delC алеля та критичних алелів інших генів на підвищення ризику виникнення РМЗ.

За даними китайських науковців [34], мутацію 1100delC не виявлено у 74 пацієнтів із сімейним РМЗ та у 50 здорових осіб, проте за наявності сімейного РМЗ зафіксовано міссенс-варіант 1111C>T (His371Tyr) гена *CHEK2*. Мутація 1100delC може бути достатньо рідкісним варіантом у китай-

ській популяції та ймовірно не спричиняє схильності до сімейного РМЗ у цій країні. У проведеному дослідженні популяції Сибірського регіону Російської Федерації встановлено вищу частоту мутації 1100delC — 1,78% у пацієнок із РМЗ у порівнянні з контрольною групою з міста Новосибірська — 0,40% (ВШ = 4,46; 95% ДІ 2,04–9,49) [35].

Зіставляли частоту захворюваності на рак у родичів першого ступеня спорідненості 107 пацієнок із *CHEK2* 1100delC-позитивним сімейним РМЗ та 314 пацієнок із *CHEK2* 1100delC-негативним сімейним РМЗ у Нідерландах. В усіх пацієнок тест на мутації *BRCA1/2* був негативним. Проаналізовано медичну інформацію 2188 родичів першого ступеня спорідненості. Встановлено підвищений ризик виникнення РМЗ у сестер пацієнок із 1100delC-позитивними пухлинами порівняно із сестрами хворих на *CHEK2* 1100delC-негативний РМЗ (підвищений ризик 2,0; 95% ДІ 1,4–2,7; $p < 0,001$). Для матерів пацієнок із *CHEK2* 1100delC-позитивним раком ризик підвищувався у 1,6 раза (95% ДІ 1,0–2,4) у порівнянні з матерями пацієнок із 1100delC-негативним РМЗ ($p = 0,041$). Такі результати свідчать про підвищення ризику виникнення раку у родичів першого ступеня спорідненості пацієнок із *CHEK2* 1100delC-позитивним сімейним РМЗ. Це вказує на необхідність генотипування мутації в родині, в яких є хворі на РМЗ, саме в країнах, де вона поширена, з метою поліпшення клінічних результатів у таких хворих [36].

Спектр онкологічних захворювань, які асоціюються з мутаціями *CHEK2*, може бути ширшим, ніж досі вважали. Протеїн *CHEK2* бере участь у репарації ДНК багатьма типами клітин і тому може бути геном схильності до розвитку раку в різних органах. Точкова мутація 1157T та делеційна мутація 1100delC, що кодують укорочений *CHEK2*-протеїн зі зниженою або відсутньою кіназною активністю, є одними з основних мутацій, що підвищують ризик виникнення РМЗ, а також раку передміхурової, щитоподібної залози, раку сечового міхура, нирки, яєчника та кишечника [12].

Гіпотезу стосовно того, що *CHEK2* є поліорганним геном схильності до злоякісної трансформації клітин, підтверджують дані, опубліковані польськими науковцями. Поліорганне підвищення схильності до виникнення злоякісних пухлин асоціюється і з іншими генами, задіяними в процесі репарації ДНК, включаючи *BRCA1* (МІМ 113705), *BRCA2* (МІМ 600185) та *NBS1* (МІМ 602667). У Польщі досліджували частоту 3 основоположних алелів гена *CHEK2* — 1VS2+1G>A, 1100delC та 1157T у 4008 пацієнтів із найбільш поширеними онкологічними захворюваннями та в 4000 контрольних випадків. Ці поліморфні варіанти наявні у 5,5% жителів Польщі. Усі 3 алельні варіанти пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку передміхурової залози [22]. Зареєстровано статистично вірогідне підвищення ризику виникнення раку щитоподібної залози (ВШ 4,9;

$p = 0,0006$), РМЗ (ВШ 2,2; $p = 0,02$), раку передміхурової залози (ВШ 2,2; $p = 0,04$) у зв'язку з наявністю двох алельних варіантів гена *CHEK2* — магістральних мутацій — *IVS2+1G>A* та *1100delC*. Місценс-мутація *I157T* була асоційована із підвищеним ризиком РМЗ (ВШ 1,4; $p = 0,02$), раком кишечника (ВШ 2,0; $p = 0,001$), нирки (ВШ 2,1; $p = 0,0006$), передміхурової (ВШ 1,7; $p = 0,002$) та щитоподібної залози (ВШ 1,9; $p = 0,04$).

Автори дослідження припускають, що ефекти магістральних та місценс-мутацій відрізняються. Якщо рак передміхурової, молочної та щитоподібної залози асоціюється з мутаціями обох типів, то рак нирки та кишечника пов'язаний тільки із *CHEK2*-місценс варіантами, але не з магістральними мутаціями цього гена [21].

У дослідженні (2011 р.), проведеному у Щецинському університеті (Польща), оцінювали ризик виникнення РМЗ у жінок із *CHEK2*-мутаціями із сімейною онкологічною обтяженістю та без неї. Проводили скринінг 7494 пацієток із РМЗ із негативним тестом на *BRCA1*-мутації та 4346 жінок контрольної групи на наявність 4 основоположних мутацій гена *CHEK2* (*del5395*, *IVS2+1G>A*, *1100delC* та *I157T*). Зрізані мутації (*IVS2+1G>A*, *1100delC* або *del5395*) зафіксовано у 227 (3,0%) пацієток та 37 (0,8%) жінок із контрольної групи (ВШ 3,6; 95% ДІ 2,6–5,1). ВШ було вищим у жінок, у яких родичі першого та другого ступеня спорідненості хворіли на РМЗ (ВШ 5,0; 95% ДІ 3,3–7,6), ніж у пацієток із відсутньою сімейною історією захворювання (ВШ 3,3; 95% ДІ 2,3–4,7). Оцінюючи базовий ризик як 6,0%, автори визначили пожиттєвий ризик виникнення РМЗ для носіїв зрізаних *CHEK2*-мутацій — 20,0% для жінок, у яких немає хворих родичів; 28,0% — для осіб з одним хворим родичем другого ступеня спорідненості; 34,0% — для жінок з одним хворим родичем першого ступеня спорідненості та 44,0% — для жінок із двома хворими родичами першого та другого ступеня спорідненості. Таким чином, скринінг мутацій гена *CHEK2*, який встановлює клінічно значущий ризик виникнення захворювання, слід проводити у всіх жінок із сімейним анамнезом РМЗ. У жінок зі зрізаними мутаціями *CHEK2* та сімейною обтяженістю життєвий ризик виникнення захворювання становить > 25,0% [37].

Дослідження, проведене науковцями США з Мічиганського центру раку [38], визначало частоту мутації *CHEK2 1100delC* у сім'ях із РМЗ із негативним тестом на мутацію *BRCA1/2*. Проведено генотипування мутації *1100delC* у 102 пацієток із 90 сімей, в яких є хворі на РМЗ або рак яєчника, а також з іншою онкологічною патологією. Не виявлено мутації *1100delC* у жодного зі 102 пацієнтів, включаючи 51 хвору на РМЗ, виявлений у ранньому віці (< 45 років), 8 жінок із білатеральним РМЗ, 3 чоловіків із РМЗ та 8 жінок із раком яєчника. Ці дані свідчать про дуже низьку частоту мутації *CHEK2 1100delC* у популяції Північної Америки порівняно з Північною Європою.

Носії *1100delC*-алеля мають також підвищений ризик розвитку білатерального РМЗ. Зареєстровано статистично вірогідне зростання ризику виникнення вторинного контралатерального РМЗ (ВШ 6,5; 95% ДІ 1,5–28,8; $p = 0,005$). При цьому вищий відсоток носіїв цієї мутації був у групі з білатеральним РМЗ, що отримувала променевою терапією у межах лікування з приводу первинно діагностованого РМЗ. Ці результати можуть вказувати на клінічне значення взаємодії гетерозиготності гена *CHEK2* та іонізуючого випромінювання [39]. Променева терапія може бути фактором ризику розвитку РМЗ у носіїв *1100delC*-алеля гена *CHEK2*. У наступних роботах ці автори [40] досліджували внесок гермінальних мутацій у генах репарації ДНК *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* та *ATM* у ризик розвитку радіаційно-індукованого контралатерального РМЗ. Частота мутацій становила 24,3% серед пацієнтів із контралатеральним РМЗ, що перенесли променевою терапією, та 12,8% — серед неопромінених осіб (ВШ 2,18; 95% ДІ 1,03–4,62; $p = 0,043$). Носії гермінальних мутацій у генах репарації ДНК мають підвищений ризик розвитку радіаційно-індукованого контралатерального РМЗ порівняно з носіями цих мутацій (ВШ 2,51; 95% ДІ 1,03–6,10; $p = 0,049$) після проведення променевої терапії не менш ніж через 5 років від часу встановлення первинного діагнозу РМЗ. Проте не зареєстровано вищої частоти *1100delC*-алеля у німецькій популяції серед пацієнтів із сімейним РМЗ та анамнезом білатерального раку [41].

Великі популяційні обстеження проводили у дослідженнях WECARE (Women's Environment, Cancer, and Radiation Epidemiology) щодо епідеміологічних аспектів виникнення раку в жінок під впливом середовищних факторів, зокрема іонізуючого випромінювання [42]. Частоту мутації *1100delC* оцінювали у 708 жінок із контралатеральним та 1395 жінок з унілатеральним РМЗ. 7 (1,0%) жінок із контралатеральним та 10 (0,7%) з унілатеральним РМЗ були носіями *1100delC*-варіанта гена *CHEK2* (ВШ 1,8; 95% ДІ 0,6–5,4). Не встановлено статистично вірогідного зв'язку між статусом носія мутації *1100delC* та ризиком виникнення контралатерального раку як у загальній когорті, так і серед пацієток, які отримували променевою терапією. Проте автори досліджень зауважують, що не можна виключати незначного підвищення ризику виникнення радіаційно-індукованого контралатерального РМЗ у носіїв цих мутацій, які є чутливими до ДНК-пошкоджувального впливу променевої терапії. В інших дослідженнях WECARE підвищений ризик виникнення контралатерального РМЗ був встановлений у носіїв *RAD50*-гаплотипу, які отримали дозу ≥ 1 Гр (ВШ 2,13; 95% ДІ 0,61–5,33) [43].

Статус носія *1100delC*-алеля гена *CHEK2* може бути асоційований із чутливістю до діагностичного впливу іонізуючого випромінювання (за винятком маммографії), за даними популяційних досліджень за участю 2311 жінок із РМЗ та 496 осіб контрольної

групи із загальної популяції, проведених в Онтаріо (Канада) та Північній Каліфорнії (США) з використанням відомостей реєстру сімей із РМЗ [27]. Мутацію 1100delC виявлено у 30 (1,34%) жінок із РМЗ та в одному (0,2%) випадку з контрольної групи (ВШ 6,65; 95% ДІ 2,37–18,68). При стратифікації обстежених за демографічними та анамнестичними характеристиками встановлено, що носіями мутації 1100delC частіше були жінки кавказької популяції у віці старше 45 років, які зазнавали діагностичного впливу іонізуючого випромінювання протягом більше як 15 років до моменту встановлення діагнозу РМЗ (ВШ 4,28; 95% ДІ 1,50–12,20), та ті, які отримали ≥ 2 рентгенологічних обстежень грудної клітки (ВШ 3,63; 95% ДІ 1,25–10,52).

У роботі інших авторів [44] проводилася оцінка ризику розвитку РМЗ для дочок жінок із білатеральним РМЗ залежно від статусу *CHEK2* у матерів. Базуючись на стандартній генетичній моделі, автори спрогнозували життєвий ризик розвитку РМЗ для дочок носіїв мутації 1100delC у 37,0% випадків, для дочок хворих, що не мали цієї мутації, — у 18%. Отже, клінічне ведення родичів першого ступеня спорідненості жінок із білатеральним РМЗ має враховувати статус носія мутації 1100delC гена *CHEK2* у їхніх матерів.

У 2012–2013 рр. почато дослідження GWAS — повногеномне вивчення асоціації РМЗ із різними геномними варіаціями — ГП як факторами прогнозу розвитку цього захворювання [45, 46]. За результатами метааналізу 46 747 випадків РМЗ та 87 342 контрольних, у 16 дослідженнях методом «випадок-контроль» встановлено статистично вірогідне підвищення ризику раку, пов'язане із алелями rs2981582, rs1219648 та rs2420946 гена *FGFR2* [47]. Крім того, виявлено, що ВШ стосовно цих алелів було вищим для пацієнток із гормонпозитивними пухлинами, на відміну від таких із гормоннегативними. Це корелює з даними про залучення гена *FGFR2* в естрогензалежний канцерогенез молочної залози та з вищим рівнем експресії цього гена в гормонпозитивних пухлинах [48]. У роботі інших авторів встановлено, що ГП rs3817198 гена *LSP1* пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку РМЗ тільки для носіїв мутації гена *BRCA2*, а наявність ГП rs3803662 гена *TNRC9/TOX3* підвищує ризик розвитку раку для носіїв мутації *BRCA1* [49, 50]. У проведених 23 дослідженнях серед більш ніж 10 000 носіїв мутацій *BRCA1* та *BRCA2* виявлено наявність незначної асоціації з підвищеним ризиком РМЗ для ГП rs889312 гена *MAP3K1* у носіїв мутації гена *BRCA2* та відсутність зв'язку цього поліморфізму з ризиком розвитку РМЗ у носіїв мутації *BRCA1* [51]. Отже, дослідження GWAS демонструють новий підхід до ідентифікації низькопенетрантних алелей, тобто ризик, спричинений даними ГП, є незначним, проте поєднання останніх може спричинювати виникнення спадкової схильності до РМЗ, що потребуватиме розробки нової методології аналізу впливу одонуклеотидних ГП.

Таким чином, хоча гени *CHEK2* (а також *LSP1*, *CASP8*, *TNRC9*, *MAP3K1*, *FGFR2*) належать до середньо- та низькопенетрантних, підвищення ризику виникнення РМЗ, спричинене зокрема мутаціями *CHEK2*, є досить високим — у 2–3 рази, а за наявності сімейного онкологічного анамнезу — у 4–5 разів [4, 5, 19]. Ризики, пов'язані з генами *LSP1*, *CASP8*, *TNRC9*, *MAP3K1*, *TOX3*, *FGFR2*, є достатньо низькими (1,1–1,3%), проте частота поширення цих генів у гетерозиготному стані висока (> 20%). Крім того, їх вплив значно збільшується у сім'ях із високим ризиком РМЗ та раку яєчника [8, 45–47].

У Україні не проводили досліджень щодо визначення як популяційної частоти мутації гена репарації ДНК *CHEK2* і низькопенетрантних ГП, так і частоти зазначених генетичних особливостей в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання після Чорнобильської катастрофи та захворіли на РМЗ. Наведені в огляді результати зарубіжних досліджень підтверджують гіпотезу, згідно з якою пенетрантність *CHEK2*-мутацій у сім'ях із високим ризиком РМЗ модифікується іншими генетичними порушеннями та/або факторами зовнішнього середовища (зокрема іонізуючим випромінюванням). Ці дані обґрунтовують, на нашу думку, доцільність визначення особливостей поліморфізму гена репарації ДНК *CHEK2* та низькопенетрантних ГП у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання після Чорнобильської аварії (когорта жінок — ліквідаторів аварії та евакуйованих із радіаційно-забруднених територій), особливо у тих, що захворіли на РМЗ. Результати таких досліджень сприятимуть розкриттю механізмів виникнення онкологічної патології під дією іонізуючого випромінювання, а також розробці заходів щодо зниження ризику захворіти на рак у найбільш чутливих до радіації осіб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Повна доповідь з оцінками НКДАР ООН щодо радіаційних ефектів (http://www.unscear.org/docs/reports/2008/11-80076_Report_2008_Annex_D.pdf).
2. Recent scientific findings and publications on the health effects of Chernobyl — Working Party on Research Implications on Health. RADIATION PROTECTION NO 170 Directorate-General for Energy Directorate D — Nuclear Energy Unit D.4 — Radiation Protection 2011.
3. Strategic research agenda: the health consequences of the Chernobyl accident. 2011. International Agency for Research on Cancer (IARC). FP 7 Project ARCH (Agenda for Research Agenda on the Health consequences of the Chernobyl Accident).
4. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; **11**: 1513–30.
5. Smith TR, Levine EA, Perrier ND, et al. DNA-repair genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12**: 1200–4.
6. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk — where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; **9**: 208–21.
7. Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. *Genet Epidemiol* 2003; **25**: 190–202.
8. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; **447**: 1087–93.

9. Falck J, Lukas J. Chk2 kinase — a busy messenger. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; **2**: 877–86.
10. Bartek J, Lukas J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell* 2003; **3** (5): 421–9.
11. Tung N, Silver DP. Chk2 DNA Damage response pathway and inherited breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011; **29** (28): 3813–5.
12. Stolz A, Ertych N, and Bastians H. Tumor suppressor CHK2: regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability. *Clin Cancer Res* 2011; **17**: 401–5.
13. Акоюн ГР. Центромерна нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології [Автореф дис... докт мед наук]. Київ: 2006. 39 с.
14. Mocharnuk RS. Breast cancer genetics: The Decade in Review; CME/CE Released: 12/31/2002.
15. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, *et al.* Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; **286**: 2528–31.
16. Sodha N, Houlston RS, Bullock S, *et al.* Increasing evidence that germline mutations in CHEK2 do not cause Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2002; **20**: 460–2.
17. Stolz A, Ertych N, Kienitz A, *et al.* The CHK2–BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nat Cell Biol* 2010; **12**: 492–9.
18. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, *et al.* Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002; **31** (1): 55–9.
19. Einarsdottir K, Humphreys K, Bonnard C, *et al.* Linkage disequilibrium mapping of CHEK2: common variation and breast cancer risk. *PLoS Med* 2006; **3** (6): e168.
20. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2 1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004; **74** (6): 1175–82.
21. Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, *et al.* CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004; **75** (6): 1131–5.
22. Cybulski C, Huzarski T, Górski B, *et al.* A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res* 2004; **64**: 2677–9.
23. Kleibl Z, Novotny J, Bezdicikova D. The CHEK2 c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic *et al.* *Breast Cancer Res Treat* 2005; **90** (2): 165–7.
24. Caligo MA, Agata S, Aceto G, *et al.* The CHEK2 c.1100delC mutation plays an irrelevant role in breast cancer predisposition in Italy. *Human Mutation* 2004; **24** (1): 100–101.
25. Friedrichsen DM, Malone KE, Doody DR, *et al.* Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2004; **6**: R629–R635.
26. Offit K, Pierce H, Kirchoff T, *et al.* Frequency of CHEK2 1100delC in New York breast cancer cases and controls. *BMC Med Genetics* 2003; **4**: 1.
27. Bernstein JL, Teraoka SN, John EM, *et al.* The CHEK2 1100delC allelic variant and risk of breast cancer: screening results from the Breast Cancer Family Registr. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 348–52.
28. Osorio A, Rodríguez-López R, Díez O, *et al.* The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer* 2004; **108** (1): 54–6.
29. Martínez-Bouzas C, Beristain E, Guerra I, *et al.* CHEK-21100delC is present in familial breast cancer cases of the Basque Country. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **103**: 111–3.
30. González-Hormazábal P, Castro VG, Blanco R, *et al.* Absence of CHEK2 1100delC mutation in familial breast cancer cases from a South American population. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **110** (3): 543–5.
31. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, *et al.* A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002; **71** (2): 432–8.
32. Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, *et al.* Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res* 2011; **13** (1): R20.
33. Oldenburg RA, Kroeze-Jansema K, Kraan J, *et al.* The CHEK2 1100delC variant acts as a breast cancer risk modifier in non-BRCA1/BRCA2 multiple-case families. *Cancer Res* 2003; **63** (23): 8153–7.
34. Chen W, Yurong S, Liansheng N. Breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene: not present in the Chinese familial breast cancer population. *Adv Ther* 2008; **25** (5): 496–501.
35. Chasovnikova OB, Mitrofanov DV, *et al.* Prevalence of mutations BRCA1 5382insC, and CHEK2 1100delC in the population of Siberian region. *Genetika* 2012; **48** (6): 768–72.
36. Adank MA, Verhoef S, Oldenburg RA, *et al.* Excess breast cancer risk in first degree relatives of CHEK2 100delC positive familial breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2013; **49** (8): 1993–9.
37. Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A, *et al.* Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3747–52.
38. Iniesta MD, Gorin MA, Chien LC, *et al.* Absence of CHEK2 1100delC mutation in families with hereditary breast cancer in North America. *Cancer Genet Cytogene* 2010; **202** (2): 136–40.
39. Broeks A, de Witte L, Nuijten A, *et al.* Excess risk for contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC germline mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2004; **83** (1): 91–3.
40. Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A, *et al.* Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007; **9** (2): R26.
41. Dufault MR, Betz B, Wappenschmidt B, *et al.* Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer. *Int J Cancer* 2004; **110** (3): 320–5.
42. Mellemkjaer L, Dahl C, Olsen JH, *et al.* Risk for contralateral breast cancer among carriers of the CHEK2 1100delC mutation in the WECARE Study. *Br J Cancer* 2008; **98** (4): 728–33.
43. Brooks JD, Teraoka SN, Reiner AS, *et al.* Variants in activators and downstream targets of ATM, radiation exposure, and contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *Hum Mutat* 2012; **33** (1): 158–64.
44. Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, *et al.* Family history, genetic testing, and clinical risk prediction: pooled analysis of CHEK2 1100delC in 1,828 bilateral breast cancers and 7,030 controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18** (1): 230–4.
45. Fasching PA, Pharoah PD, Cox AH, *et al.* The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genetics* 2013; **21**: 3926–39.
46. Karn T, Bojesen S, Cox A, *et al.* Identification of inherited genetic variations influencing prognosis in early-onset breast cancer. *Cancer Res* 2013; **73**: 1883–91.
47. Jia C, Cai Y, Ma Y, *et al.* Quantitative assessment of the effect of FGFR2 gene polymorphism on the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **124** (2): 521–8.
48. Fanale D, Amodeo V, Corsini LR, *et al.* Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. *Oncogene* 2012; **31**: 2121–8.
49. Antoniou AC, Sinilnikova OM, McGuffog L, *et al.* Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2009; **18**: 4442–56.
50. Easton DF, Eeles RA. Genome-wide association studies in cancer. *Hum Mol Genet* 2008; **17**: R109–R115.

51. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, *et al.* Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008; **82**: 937–48.

**ASSOCIATION OF THE GENE
CHEK2 MUTATIONS AND OTHER
LOW-PENETRANCE GENES
OF PREDISPOSITION TO THE
DEVELOPMENT OF BREAST CANCER**

S.O. Henyk-Berezovska, S.V. Klymenko

Summary. *The modern data on the association mutations of DNA repair CHEK2 and some other genetic polymorphisms with the risk of developing sporadic and hereditary/family breast cancer was analyzed. According to numerous studies in the presence of mutations CHEK2 (first of all mutations 1100delC) this risk increases in 2–3 times, and at presence of cancer family history — in 4–5 times. Other genetic disorders and*

the action of genotoxic environmental factors, including ionizing radiation, can change (increase) penetrance CHEK2 mutations. This, according to the authors, substantiates the feasibility study in Ukraine, peculiarities of CHEK2 polymorphism of persons exposed to ionizing radiation after the accident at the Chernobyl (cohort of women liquidators and evacuated from radiocontaminated territories), especially in those who develop breast cancer.

Key Words: breast cancer, CHEK2 gene, mutation 1100delC, ionizing radiation.

Адреса для листування:

Геник-Березовська С.О.
79000, Львів, вул. Лисенка, 31 А
ДУ «Інститут спадкової патології НАМН
України»
E-mail: berezovska.s@gmail.com

Одержано: 28.02.2014