

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

БОНДАРЕВА
Екатерина Андреевна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:
Зав. онкологическим отделением
(генетики) РНПЦ ОМР
им. Н.Н. Александрова,
кандидат медицинских наук,
доцент Е.И. Субоч

Минск, 2025

РЕФЕРАТ

Дипломная работа, 72 страницы, 17 рисунков, 5 таблиц, 203 источника, 1 приложение.

РАК ЯИЧНИКОВ, НАСЛЕДСТВЕННЫЙ (BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ) РАК ЯИЧНИКОВ, NGS, АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПЦР, BRCA1, BRCA2, ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ, ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ, МУТАЦИИ-ОСНОВАТЕЛЕЙ.

Объект исследования: периферическая венозная кровь 323 пациенток с РЯ и данные их анкетирования; результаты высокопроизводительного секвенирования 148 BRCA-негативных пациенток с отягощенным семейным анамнезом.

Предмет исследования: герминальные мутации в генах-кандидатах РЯ.

Методы исследования: молекулярно-генетические методы (выделение геномной ДНК, аллель-специфическая ПЦР, высокопроизводительное секвенирование), статистический метод, анализ данных.

Из 323 биологических образцов пациенток с РЯ, генетически детерминированный РЯ был выявлен в 86 случаях, что составило 26,6%. Анализ спектра генных нарушений показал преобладание патогенных вариантов с.5266dupC (59,3%, 51/86) и с.4035delA (26,7%, 23/86). Анализ результатов NGS 148 BRCA-негативных пациенток с РЯ и отягощенным семейным анамнезом позволил выявить наследственные формы заболевания ещё в 23% случаев (34/148), с преобладанием мутаций в генах, ассоциированных с развитием синдрома РМЖ/РЯ (*BRCA1*, *BRCA2* и *BRIP1*) – 85,3% (29/34).

Наличие преобладающих мутаций позволяет разработать алгоритм скринингового молекулярного тестирования пациенток, страдающих РЯ. Разработанный метод диагностики наследственного РЯ включает аллель-специфическую ПЦР и NGS, обеспечивающий более подробный анализ и выявление дополнительных мутаций в генах, ассоциированных с наследственным опухолевым синдромом при наименьших затратах.

Область применения: клиническая онкология, гинекология.

Рекомендации по использованию: для внедрения в клиничко-диагностических лабораториях и отделениях онкологического профиля.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа, 72 старонкі, 17 малюнкаў, 5 табліц, 203 крыніцы, 1 дадатак.

РАК ЯЕЧНІКАЎ, СПАДЧЫННЫ (BRCA-АСАЦЫІРАВАНЫ) РАК ЯЕЧНІКАЎ, NGS, АЛЕЛЬ-СПЕЦЫФІЧНАЯ ПЛР, BRCA1, BRCA2, ГЕНЫ-КАНДЫДАТЫ, ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦЫІ, МУТАЦЫІ-ЗАСНАВАЛЬНІКАЎ.

Аб'ект даследавання: перыферычная вянозная кроў 323 пацыентак з РЯ і інфармацыя з іх анкетавання; вынікі высокапрадукцыйнага секвенирования 148 BRCA-негатывных пацыентак з абцяжараным сямейным анамнезам.

Прадмет даследавання: гермінальныя мутацыі ў генах-кандыдатах РЯ.

Метады даследавання: малекулярна-генетычныя метады (вылучэнне геномной ДНК, алель-спецыфічная ПЛР), статыстычны метад, аналіз дадзеных.

З 323 біялагічных ўзораў пацыентак з РЯ, генетычна дэтэрмініраваны РЯ быў выяўлены ў 86 выпадках, што склала 26,6%. Аналіз спектру генных парушэнняў паказаў перавагу патогенных варыянтаў с. 5266dupC (59,3%, 51/86) і с.4035delA (26,7%, 23/86). Аналіз вынікаў NGS 148 BRCA-негатывных пацыентак з РЯ і абцяжараным сямейным анамнезам дазволіў выявіць спадчынныя формы РЯ яшчэ ў 23% выпадкаў (34/148), з перавагай мутацый у генах, асацыіраваных з развіццём сіндрому РМЖ/РЯ (*BRCA1*, *BRCA2* і *BRIP1*) – 85,3% (29/34).

Наяўнасць пераважных мутацый дазваляе распрацаваць алгарытм скрынінгавага малекулярнага тэставання пацыентак з РЯ. Распрацаваны метад дыягностыкі сямейнага РЯ ўключае алель-спецыфічную ПЛР і NGS, які забяспечвае больш падрабязны аналіз і выяўленне дадатковых мутацый ў генах, асацыіраваных з спадчынным опухолевым сіндромам пры найменшых выдатках.

Вобласць ужывання: клінічная анкалогія, гінекалогія.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: для ўкаранення ў клініка-дыягнастычных лабараторыях і аддзяленнях анкалагічнага профілю.

ABSTRACT

Diploma project, 72 pages, 17 figures, 5 tables, 203 sources, 1 supporting information.

OVARIAN CANCER, HEREDITARY (BRCA-ASSOCIATED) OVARIAN CANCER, NGS, ALLELE-SPECIFIC PCR, *BRCA1*, *BRCA2*, CANDIDATE GENES, GERMINAL MUTATIONS, FOUNDER MUTATIONS.

Objective: peripheral venous blood of 323 patients with ovarian cancer and their profile; the results of next-generation sequencing 148 BRCA-negative patients with a burdened family history.

The subject of the study: germinal mutations in candidate genes of ovarian cancer.

Research methods: molecular genetic methods (isolation of genomic DNA, allele-specific PCR, next-generation sequencing), statistical method, data analysis.

Of the 323 biological samples of patients with ovarian cancer, genetically determined ovarian cancer was detected in 86 cases, which was 26.6%. Analysis of the spectrum of gene disorders showed the predominance of pathogenic variants c.5266dupC (59.3%, 51/86) and c.4035delA (26.7%, 23/86). Analysis of the results of NGS 148 BRCA-negative patients with ovarian cancer and a burdened family history revealed hereditary forms of the disease in another 23% of cases (34/148), with a predominance of mutations in genes associated with the development of hereditary ovarian cancer /breast cancer (*BRCA1*, *BRCA2* and *BRIP1*) – 85.3% (29/34).

The presence of predominant mutations makes it possible to develop an algorithm for screening molecular testing of patients with ovarian cancer. The developed method for diagnosing familial cancer includes allele-specific PCR and using NGS for genes, which provides a more detailed analysis and identification of additional mutations in genes associated with hereditary tumor syndrome at the lowest cost.

Application of the result: clinical oncology, gynecology.

Recommendations for use: for implementation in clinical diagnostic laboratories and oncological departments.