



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89456** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 11792	(72) Винахідник(и):	Крук Тетяна Василівна (UA), Волков Роман Анатолійович (UA), Пересунько Олександр Петрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	07.10.2013	(73) Власник(и):	БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.04.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2014, Бюл.№ 8		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК З ОБТЯЖЕНИМ ОНКОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку раку молочної залози у жінок з обтяженим онкологічним анамнезом включає клініко-генеалогічний аналіз та молекулярно-генетичні дослідження. Визначають мутації гену GSTP1 і при виявленні мутаційного варіанту поліморфізму в гомозиготній формі (VV) прогнозують високий ризик розвитку раку молочної залози.

U
89456
UA

Корисна модель належить до медицини, зокрема до онкології та мамології і може бути використана для визначення ступеня ризику захворювання на рак молочної залози.

Одним з надзвичайно важливих, але найменш розроблених напрямків у боротьбі з раком молочної залози є вивчення клінічних особливостей його перебігу, який обумовлений віком початку захворювання, гістологічними особливостями пухлини, схильністю до метастазування. Такий поліморфізм характерний для мультифакторних хвороб, у схильності до яких мають значення як спадкові, так і не спадкові фактори [Ганина К.П., 1993; Тарутинов В.И., 2006]. Ідентифікація генів спадкової схильності виникнення РМЗ (BRCA1 і BRCA2) стала підґрунтям для більш поглибленого дослідження ролі спадкового фактору у розвитку раку молочної залози.

Для носіїв мутацій гену BRCA1/2 ризик розвитку раку молочної залози протягом життя збільшується у десятки разів на відміну від популяційної частоти (Thompson D., Easton D., 2004; Nelson H.D., 2005). Близько 2 % населення Європи схильні до розвитку РМЗ тільки за рахунок мутацій 185delAT і 5382insC у гені BRCA1 і 6174delT в гені BRCA2 (Sokolenko A.P. et al., 2006). Молекулярно-генетичне визначення цих мутацій є аналогом корисної моделі, яка буде запропонована нами. В світі інтенсивно вивчається спектр мутацій в генах BRCA, який різниться між окремими популяціями. Знання спектру мутацій, характерного для країни або регіону, дозволяє за допомогою ДНК-діагностики виявляти групи ризику розвитку захворювання та визначати прогноз захворювання. Важливим для уточнення ролі мутацій у генах BRCA є порівняння їх частот у хворих на рак молочної залози різних вікових груп в різних популяціях.

Також відомо, що однією з груп генів, що асоціюються з розвитком різних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків [Board P.G., 1981; Eaton David L., 1999; Mannervik B. et al., 1992]. Багатофункціональна суперродина глутатіон-S-трансфераз (GST) (ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків) відіграє суттєву роль у забезпеченні захисту клітин від вільних радикалів, регуляції процесів перекисного окиснення ліпідів, алкілуванні білків, метаболізмі великої групи ксенобіотиків, у тому числі хіміотерапевтичних препаратів [Кулинский В.И., 1999; Гавалов С.М. і співавт., 2000; Куценко С.А., 2002].

Гени GST характеризуються вираженим природним поліморфізмом, зумовленим відмінностями в послідовності нуклеотидів. Нині найбільш вивченим є поліморфізм генів GSTT1 та GSTM1, при якому відповідні білки не утворюються. Поліморфізм інших генів (GSTA1, GSTP1 тощо) представлений, головним чином, одонуклеотидними замінами. Приблизно половина осіб європейської раси - гомозиготи за делецією гена GSTM1, близько 15 % - за делецією гена GSTT1.

Поліморфізм гена GSTP1 пов'язаний із заміною нуклеотиду аденіну (A) на гуанін (G), що призводить до заміни амінокислоти в пептидного ланцюга молекули ферменту, викликаючи зниження його активності і, отже, збільшення накопичення в організмі токсичних речовин. За рахунок цього носії генотипу G / G мають підвищений ризик розвитку різних форм раку. У осіб, що мають варіант G, може бути підвищена чутливість до препаратів, використовуваних для хіміотерапії раку.

Варіанти висновків:

A / A - нормальний варіант поліморфізму в гомозиготній формі;

A / G - гетерозиготна форма поліморфізму;

G / G - мутантний варіант поліморфізму, пов'язаний зі збільшенням ризику захворювань, в гомозиготній формі

Частота народження варіанту G поліморфізму в популяції: 45 %.

В літературі існує багато праць щодо вивчення поліморфізму генів GST для визначення молекулярно-генетичних факторів прогнозу токсичності хіміотерапевтичного лікування хворих на рак молочної залози. Подальші дослідження необхідні для розробки не тільки індивідуального підходу до призначення хіміотерапії, але й для визначення ризику розвитку раку.

Прототипом нашого винаходу є деклараційний патент на корисну модель №75385 "Спосіб прогнозування розвитку раку грудної залози у жінок з обтяженою спадковістю" Автори: Левкович Н.М., Городенко Н.Г., Подольська С.В. / Бюл. № 22, 26.11.2012.

Цей спосіб включає проведення клініко-генеалогічного аналізу, визначення обтяженості родооводу, забір біологічної рідини та молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму G1934A гена CYP2D6 і при наявності генотипу *4*4 (A1934A) гена CYP2D6 прогнозує підвищений ризик розвитку раку грудної залози.

Відносним недоліком прототипу є те, що саме по собі проведення клініко-генеалогічного аналізу не дає можливості точно відрізнити сімейний та спадковий варіанти раку молочної залози. Достовірний ризик спадкового раку може показати тільки наявність мутацій в генах BRCA I та BRCA II. Але із-за того, що частота мутацій цих генів в популяції не перевищує 1-3 %, нами

пропонується додаткове вивчення мутацій GSTP1 з частотою мутацій гену до 35 %, що значно підвищує ймовірне визначення високого ризику виникнення раку в популяції практично здорових жінок з обтяженим спадковим анамнезом.

В основу корисної моделі, яка пропонується покладено проведення додаткового молекулярно-генетичного дослідження з метою визначення мутацій гену GSTP1, наявність яких обумовлює підвищений ризик захворювання на рак молочної залози. Причому, до високої групи ризику зараховуються особи, у яких виявлений мутаційний варіант поліморфізму в гомозиготній формі (VV).

Приклад конкретного використання.

У особи, що звернулася на медико-генетичне консультування, крім обов'язкового клінічного обстеження, збирають клініко-генеалогічний анамнез з оцінкою родоводів (сімейний, спорадичний чи спадковий рак). Потім в біологічній рідині (крові) проводять дослідження мутацій гену BRCA1-5382insC та 185delAG. Також проводиться визначення мутацій гену GSTP1. При аналізі цих мутацій можливі наступні варіанти висновків.

- 1). ii - нормальний варіант поліморфізму в гомозиготній формі;
- 2). iV - гетерозис, гетерозиготна форма поліморфізму;
- 3). VV - мутантний варіант поліморфізму в гомозиготній формі.

Пацієнтку з мутаційним варіантом поліморфізму в гомозиготній формі (V) відносять до групи високого ризику розвитку раку молочної залози, які потребують індивідуального планування клінічного нагляду та додаткових медичних обстежень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку раку молочної залози у жінок з обтяженим онкологічним анамнезом, що включає клініко-генеалогічний аналіз та молекулярно-генетичні дослідження, який **відрізняється** тим, що визначають мутації гену GSTP1 і при виявленні мутаційного варіанту поліморфізму в гомозиготній формі (VV) прогнозують високий ризик розвитку раку молочної залози.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601