

Pärilik rinna- ja munasarjavähk – BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51 geenide mutatsioonid

Geneetikakeskus, molekulaardiagnostika, tel. 731 9489
www.kliinikum.ee/geneetikakeskus

Mutatsioonid BRCA1 ([OMIM*113705](#)) ja BRCA2 ([OMIM*600185](#)) geenides on päriliku rinna- ja munasarjavähi kõige olulisemad geneetilised riskifaktorid. Umbes 40–50% perekondades, kus naistel esineb mitmeid rinnavähi juhte, aga ei esine munasarja- või meeste rinnavähi juhte, on varase vähi risk seotud BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonidega. Kui lisaks esineb perekonnas ka munasarjavähi ning meeste rinnavähi juhte, on BRCA1 ja BRCA2 geenide mutatsioonid veelgi sagedasemad.

Mutatsioonid neis geenides põhjustavad eelsoodumust rinna- ja munasarjavähi tekkeks sporaadiliste vormidega võrreldes nooremas eas, sageli mõlemapoolselt ja suurendavad ka meestel rinnavähki haigestumise tõenäosust. Õigeaegse ravi edukus on sarnane sporaadiliste juhtudega. BRCA1 mutatsioonide kandjatel on rinnavähi tekke risk 60. eluaastaks kuni 54% ja BRCA2 mutatsioonide kandjatel kuni 71%. BRCA1 mutatsioonid põhjustavad BRCA2 mutatsioonidega võrreldes suuremat munasarjavähi riski.

BRCA1 ning BRCA2 geenid toimivad rakus sarnaste signaaliradade kaudu. BRCA1 geeni poolt kodeeritud valk on tuumas lokaliseeruv fosfoproteiin, mis osaleb paljude interaktsioonide kaudu transkriptsioonis ning DNA parandus- ja rekombinatsiooniprotsessides. DNA kahjustuse puhul toimib BRCA1 valk rakutsükli peatavate geenide transkriptsiooni koaktivaatorina ning toimib seetõttu rinnanäärme epiteeli kasvu negatiivse regulaatorina. BRCA1 aktivaatoriks on DNA kahjustuse puhul CHEK2 kinaas ([OMIM*604373](#)). DNA parandusprotsessides osaleb BRCA1 koos RAD51 valguga ([OMIM*602948](#)).

Lisaks punktmutatsioonidele on umbes 8–15% BRCA1 geeni ja kuni 10% BRCA2 geeni inaktiveerivatest muutustest seotud eksoni deletsioonide ja suuremate genomsete ümberkorraldustega.

Uuritavad muutused

- BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51 geenide mutatsioonid APEX geenikiibil (üle 65 mutatsiooni);
- BRCA1 geeni kodeeriva ala mutatsioonid sekveneerimisega;
- BRCA1 geeni eksonite deletsioonid ja duplikatsioonid MLPA meetodil;
- BRCA2 geeni kodeeriva ala mutatsioonid sekveneerimisega;
- BRCA2 geeni eksonite deletsioonid ja duplikatsioonid MLPA meetodil (määramisvõimaluse osas konsulteerida geneetikakeskuse arstidega).

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Analüüsi tellimisel tuleb kasutada järgnevaid saatelehti:

- Rinna- ja munasarjavähi päriliku eelsoodumusega seotud mutatsioonid;
- BRCA1 analüüs sekveneerimisega;
- BRCA2 analüüs sekveneerimisega.

Katsuti	Veri: K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Analüüsitav kogus	4–10 mL (täiskasvanud)
Säilivus	Veri +4 °C juures kuni üks nädal. NB! Mitte külmutada!

Teiste uuringumaterjalide osas konsulteerida geneetikakeskuse arstidega.

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti, analüüsi valmimisaeg on APEX geenikiibiga tehtavatel mutatsioonidel kuni kuus nädalat, sekveneerimisanalüüsidel ning deletsioonide-duplikatsioonide analüüsil kuni kaks kuud alates laborisse saabumise kuupäevast.

Analüüsimeetodid: polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), APEX geenikiip (teostab AS Asper Biotech), DNA sekveneerimine, MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*)

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon.

Näidustus

Päriliku rinna- ja munasarjavähi kahtlus, presümptomaatiline testimine (teostatakse alates 18. eluaastast).

Neeme Tõnisson