

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИГЕННОГО ИНДЕКСА РИСКА (PRS) ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. В. Смирнова, А. У. Елмуратов

Цель – на основании анализа опубликованных в литературе научных данных определить место полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) как метода, ассоциированного с увеличением риска возникновения рака молочной железы, для принятия обоснованного решения о включении его в клиническую практику. **Материал и методы.** В базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. был проведен поиск по следующим ключевым словам: рак молочной железы, полногеномный поиск ассоциаций, полигенная оценка риска. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Рак молочной железы – самое распространенное онкологическое заболевание среди женщин во всем мире. Поиск генетических вариантов, приводящих к возникновению рака молочной железы, можно проводить методом полногеномного поиска ассоциаций. Далее на основе данных этого поиска возможно определение полигенных индексов риска (PRS), разделение женщин на группы для проведения лечения и выбора мер профилактики, наиболее эффективных для каждого конкретного вида рака.

Ключевые слова: полногеномный поиск ассоциаций, рак молочной железы, полигенный индекс риска.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Статистика заболевания РМЖ в мире и РФ.

По данным Международного агентства по исследованию рака, рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. В России эта цифра составляет 24,7 % (рис. 1), а доля рака груди среди всех видов рака – 13 % (рис. 2). По числу летальных случаев среди женщин, у которых было выявлено онкологическое заболевание, рак груди также остается на первом месте – 16 % случаев [1–2].

Как и в других онкологических заболеваниях, ранняя диагностика является важным фактором успешности лечения РМЖ. В странах с низким и средним уров-

нем дохода РМЖ диагностируется на поздних стадиях, что приводит к увеличению количества летальных исходов и стоимости лечения.

Для выявления РМЖ у населения стран с низким и средним уровнем дохода Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует обеспечить осведомленность граждан о ранних симптомах болезни, проводить клиническое обследование молочной железы. Но даже при реализации в России такой стратегии РМЖ все еще остается самым распространенным онкологическим заболеванием, поэтому вопрос об усовершенствовании скрининговой системы стоит весьма остро [3].

PROSPECTS OF APPLYING THE POLYGENIC RISK SCORES (PRS) TO ESTIMATE THE RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENT

N. V. Smirnova, A. U. Elmuratov

The aim of the study is to determine the position of the genome-wide association study as a method associated with a risk increase of breast cancer development in the clinical practice. **Material and methods.** The literature search is conducted in the PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews and other databases. The keywords used for the search are breast cancer, genome-wide association study (GWAS), polygenic risk score. The search depth is 10 years. **Results.** Breast cancer is the most common oncological disease in women worldwide. For the identification of genetic variants, causing breast cancer, it is possible to use the genome-wide association study. Furthermore, the search data allows composing polygenic risk scores, dividing women into groups for treatment and choosing preventive measures that are most effective for each particular type of cancer.

Keywords: genome-wide association study (GWAS), breast cancer, polygenic risk score.

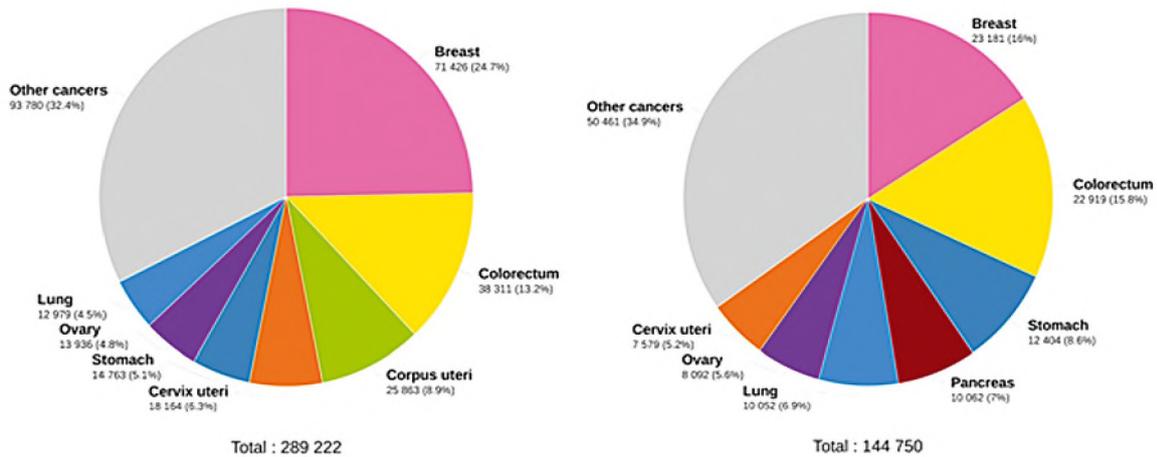


Рис. 1. График распределения случаев рака (слева) и смертности от онкологических заболеваний (справа) среди женщин всех возрастов в Российской Федерации за 2018 г. (Графики построены на базе данных GLOBOCAN 2018 и Международного агентства по исследованию рака)

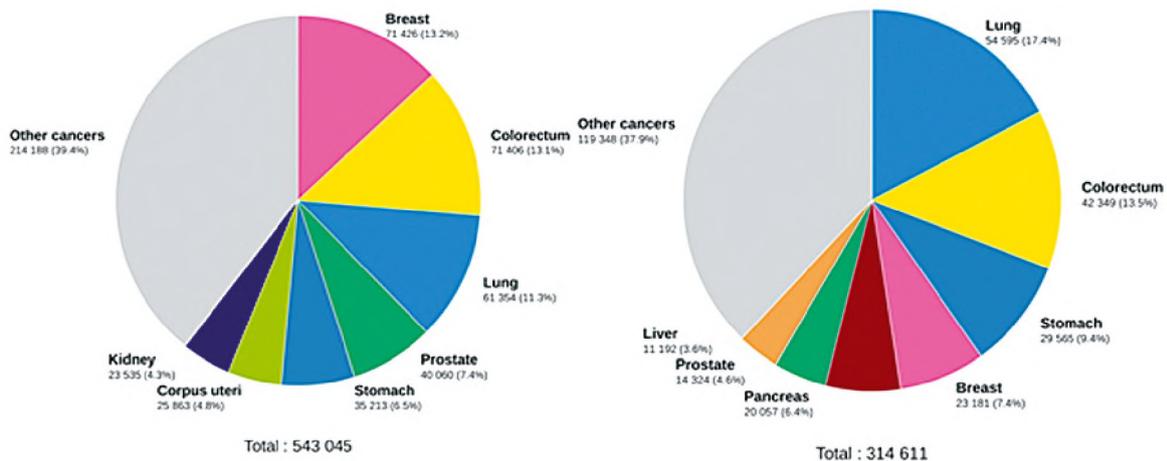


Рис. 2. График распределения случаев рака (слева) и смертности от онкологических заболеваний (справа) среди всего населения Российской Федерации за 2018 г. (Графики построены на базе данных GLOBOCAN 2018 и Международного агентства по исследованию рака)

С целью уменьшения количества смертельных случаев от РМЖ ученые и медики работают над решением вопросов повышения эффективности существующей системы скрининга; увеличения чувствительности и специфичности тестов и снижения количества их ложноположительных результатов; определения, каким женщинам надо проводить дополнительное обследование, а каким – нет.

Маммография применяется в клинической практике около 40 лет. Возраст пациенток, с которого маммография входит в программу ОМС, в разных странах незначительно варьируется, но в любом случае считается, что риск развития РМЖ в большой степени связан с возрастом женщины. Однако существует множество других факторов, влияющих на риск развития РМЖ, например, плотность молочной железы. Женщины с высокой плотностью молочной железы находятся в зоне повышенного риска, поскольку в плотной ткани сложнее заметить новообразования

на ранней стадии. Таким пациенткам необходимо дополнительное обследование, например, УЗИ или МРТ груди, в то время как для женщин с низкой плотностью молочной железы такое исследование будет избыточным [4].

Важно отметить, что помимо ранней диагностики есть еще и методы профилактики РМЖ у женщин с повышенным генетическим риском развития этого заболевания. Например, гормональная терапия, влияющая на выработку эстрогена и других гормонов, а также превентивные хирургические операции (мастэктомия, оофорэктомия) в качестве крайней меры [5].

Цель – на основании приведенных в литературе научных данных определить место полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) как метода, ассоциированного с увеличением риска возникновения рака молочной железы, для принятия обоснованного решения о включении его в клиническую практику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск данных литературы в базах PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. Глубина поиска составила 10 лет. Для поиска использованы ключевые слова: рак молочной железы, полногеномный поиск ассоциаций, полигенная оценка риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

GWAS (описание метода). Большинство социально значимых заболеваний являются многофакторными, и генетическая составляющая обусловлена совместным влиянием ряда определенных мутаций в ДНК. В случае таких заболеваний выявление новых маркеров для диагностики представляется весьма сложной задачей. Один из подходов, который можно применить для ее решения, – это метод полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) [6–7].

GWAS активно применяют ведущие организации, занимающиеся изучением разных заболеваний, в том числе РМЖ, например, The Breast Cancer Association Consortium (BCAC) (Кембриджский университет). Кроме того, исследования с использованием метода GWAS поддерживаются такими организациями, как The Community Research and Development Information Service (CORDIS), Genome Canada (программа правительства Канады) [8].

GWAS основан на выявлении ряда однонуклеотидных замен, которые чаще встречаются у больных людей и реже – у здоровых. Выявление набора таких мутаций осуществляют с помощью ряда статистических подходов или методами машинного обучения путем сравнения геномов двух групп (группы больных и здоровых людей). Набор однонуклеотидных замен, ассоциированных с каким-либо заболеванием, получил название polygenic risk score (PRS) – полигенный индекс риска.

GWAS и рак молочной железы. В настоящее время выявлено несколько факторов, повышающих риск развития рака молочной железы (например, мутации в генах BRCA1 и BRCA2). Однако доля случаев РМЖ, вызванных мутацией в этих генах, составляет лишь малую часть от всех случаев РМЖ. С помощью современных методов генотипирования можно выявлять факторы, увеличивающие риск возникновения рака [9–10].

GWAS применяют для выявления PRS, ассоциированных с развитием РМЖ в течение нескольких лет. Известно несколько PRS, связанных с развитием РМЖ. В 2016 году ученые из Karolinska Institutet (Швеция) провели исследование на 5 500 пациентов с РМЖ и выявили 77 однонуклеотидных замен (PRS77), которые у них встречаются чаще, чем у здоровых людей. PRS77 лучше предсказывал риск развития РМЖ, если заболевание можно было выявить скринингом, и хуже в случаях, когда рак возникал после отрицательной маммографии. Также, если РМЖ возникал при низком значении PRS77, то рак был более агрессивен по сравнению с раком у женщин с высоким значением PRS77. Возможно, эта зависимость объясняется взаимосвязью с эстроген-положительным типом рака [11–12]. Отчасти это предположение подтверждено в 2019 году исследованием по выявлению факторов риска для разных подвидов РМЖ (эстроген-положительного и эстроген-отрицательного). Данное исследование проводили на выборке из 94 075 случаев с диагнозом

РМЖ и 75 017 случаев, взятых в качестве контроля (данные из 69 исследований). Выборку разделили на набор данных для обучения модели и набор для валидации метода. Образцы генотипировали, затем методом регрессии выявили 313 однонуклеотидных замен, характерных для женщин с РМЖ (так был сформирован PRS313) [13].

Для подтверждения того, что PRS313 можно применять для предсказания риска развития РМЖ у женщин всех возрастов, относительный уровень риска развития заболевания сравнили с ожидаемыми значениями. Согласно линейной модели максимальный риск (1,89) приходился на 40 лет и уменьшался до 1,67 для 70-летних женщин и до 1,63 для женщин моложе 40 лет. Таким образом, было выявлено относительное уменьшение риска возникновения эстроген-положительного РМЖ с возрастом, что согласуется со статистическими данными. Однако для эстроген-отрицательного РМЖ такой зависимости не выявлено. Также PRS313 хорошо предсказывал риск развития РМЖ у женщин, у которых в роду были случаи данного заболевания, и женщин, у которых их не было. Однако отношение шансов было несколько ниже для женщин с эстроген-положительным видом рака, у которых в роду был диагностирован РМЖ. Возможно, это объясняется тем, что данный PRS менее важен, если женщина является носителем мутации в генах BRCA1 или BRCA2 [14].

Подобные индексы риска, учитывающие специфичность к рецепторам эстрогена, могут быть весьма информативны для назначения эндокринной терапии с целью профилактики рака у соответствующей категории женщин.

PRS313 объединил в себе все преимущества PRS, рассчитанных ранее, однако и он имеет свои ограничения. Было показано, что PRS313 точно предсказывают риск только для тех выборок, на которых проводился данный расчет. В этом контексте особый интерес представляют исследования, проведенные внутри одной этнической группы, поскольку это позволяет отделить однонуклеотидные замены, которые меняются от группы к группе и никак не связаны с заболеванием [15].

Для принятия решения о включении полигенного индекса риска (PRS) в клиническую практику необходимо дальнейшее изучение этой темы, однако уже на данном этапе выгода от такого внедрения представляется весьма существенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На настоящий момент в Европе уже начали проводить подобные исследования. Европейский Союз создал специальный проект My Personal Breast Screening (MyPeBS) [16] для проверки эффективности проведения индивидуального расчета степени риска развития РМЖ. Уровень риска развития РМЖ будет рассчитываться на основании нескольких факторов: клинических данных, плотности молочной железы и PRS из более чем 100 однонуклеотидных мутаций. В рамках MyPeBS планируется клиническое исследование в течение 4 лет в пяти странах (Франция, Италия, Великобритания, Бельгия и Израиль) с участием 85 000 женщин европейского происхождения в возрасте от 40 до 70 лет. По итогам исследования будет сделан вывод о целесообразности назначения дополнительных анализов женщинам с высоким фактором риска развития РМЖ [8].

Для проведения подобных исследований в России необходимо создать российский банк геномных данных и популяционных частот. По данным этого банка можно будет проводить исследования методом GWAS, рассчитывать полигенные индексы риска (PRS), актуальные для населения России, и внедрять эти PRS в клиническую практику, что позволит улучшить систему диагностики и лечения многих генетических заболеваний, в том числе РМЖ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор А. У. Елмуратов благодарит ведущую научную школу академика РАН Андрея Валерьевича Лисицы (грант Президента Российской Федерации НШ-6313.2018.4).

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer, Cancer Today, Pie chart. URL: <http://gco.iarc.fr/today/> (дата обращения: 22.08.2019).
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. No. 68 (6). P. 394–424.
3. Anderson B. O., Yip C. H., Smith R. A., Shyyan R., Sener S. F., Eniu A., Carlson R. W., Azavedo E., Harford J. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-income and Middle-income Countries: Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 // *Cancer.* 2008. No. 113. P. 2221–2243.
4. Hall P., Easton D. Breast Cancer Screening: Time to Target Women at Risk // *Br. J. Cancer.* 2013. No. 108. P. 2202–2204.
5. Costa M., Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention // *Eur J Breast Health.* 2017. No. 13. P. 103–112.
6. Michailidou K., Lindstrom S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S., Lemacon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A. et al. Association Analysis Identifies 65 New Breast Cancer Risk Loci // *Nature.* 2017. No. 551. P. 92–94.
7. Milne R. L., Kuchenbaecker K. B., Michailidou K., Beesley J., Kar S., Lindstrom S., Hui S., Lemacon A., Soucy P., Dennis J. et al. Identification of Ten Variants Associated with Risk of Estrogen-Receptor-Negative Breast Cancer // *Nat Genet.* 2017. No. 49. P. 1767–1778.
8. CORDIS, International Randomized Study Comparing Personalized, Risk-Stratified to Standard Breast Cancer Screening in Women Aged 40–70. URL: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/212694en.html> (дата обращения: 22.08.2019).
9. Burton H., Chowdhury S., Dent T., Hall A., Pashayan N., Pharoah P. Public Health Implications from COGS and Potential for Risk Stratification and Screening // *Nat Genet.* 2013. No. 45. P. 349–351.
10. Pashayan N., Duffy S. W., Chowdhury S., Dent T., Burton H., Neal D. E., Easton D. F., Eeles R., Pharoah P. Polygenic Susceptibility to Prostate and Breast Cancer: Implications for Personalised Screening // *Br J Cancer.* 2011. No. 104. P. 1656–1663.
11. Holm J., Li J., Darabi H., Eklund M., Eriksson M., Humphreys K., Hall P., Czene K. Associations of Breast Cancer Risk Prediction Tools with Tumor Characteristics and Metastasis // *J Clin Oncol.* 2016. No. 34. P. 251–258.
12. Li J., Holm J., Bergh J., Eriksson M., Darabi H., Lindstrom L. S., Tornberg S., Hall P., Czene, K. Breast Cancer Genetic Risk Profile is Differentially Associated

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer, Cancer Today, Pie chart. URL: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis/> (accessed: 22.08.2019).
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. No. 68 (6). P. 394–424.
3. Anderson B. O., Yip C. H., Smith R. A., Shyyan R., Sener S. F., Eniu A., Carlson R. W., Azavedo E., Harford J. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-income and Middle-income Countries: Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 // *Cancer.* 2008. No. 113. P. 2221–2243.
4. Hall P., Easton D. Breast Cancer Screening: Time to Target Women at Risk // *Br J Cancer.* 2013. No. 108. P. 2202–2204.
5. Costa M., Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention // *Eur J Breast Health.* 2017. No. 13. P. 103–112.
6. Michailidou K., Lindstrom S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S., Lemacon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A. et al. Association Analysis Identifies 65 New Breast Cancer Risk Loci // *Nature.* 2017. No. 551. P. 92–94.
7. Milne R. L., Kuchenbaecker K. B., Michailidou K., Beesley J., Kar S., Lindstrom S., Hui S., Lemacon A., Soucy P., Dennis J. et al. Identification of Ten Variants Associated with Risk of Estrogen-Receptor-Negative Breast Cancer // *Nat Genet.* 2017. No. 49. P. 1767–1778.
8. CORDIS, International Randomized Study Comparing Personalized, Risk-Stratified to Standard Breast Cancer Screening in Women Aged 40–70. URL: https://cordis.europa.eu/project/rcn/212694_en.html (accessed: 22.08.2019).
9. Burton H., Chowdhury S., Dent T., Hall A., Pashayan N., Pharoah P. Public Health Implications from COGS and Potential for Risk Stratification and Screening // *Nat Genet.* 2013. No. 45. P. 349–351.
10. Pashayan N., Duffy S. W., Chowdhury S., Dent T., Burton H., Neal D. E., Easton D. F., Eeles R., Pharoah P. Polygenic Susceptibility to Prostate and Breast Cancer: Implications for Personalised Screening // *Br J Cancer.* 2011. No. 104. P. 1656–1663.
11. Holm J., Li J., Darabi H., Eklund M., Eriksson M., Humphreys K., Hall P., Czene K. Associations of Breast Cancer Risk Prediction Tools with Tumor Characteristics and Metastasis // *J Clin Oncol.* 2016. No. 34. P. 251–258.
12. Li J., Holm J., Bergh J., Eriksson M., Darabi H., Lindstrom L. S., Tornberg S., Hall P., Czene, K. Breast Cancer Genetic Risk Profile is Differentially Associated

- with Interval and Screen-Detected Breast Cancers // *Ann Oncol.* 2015. No. 26. P. 517–522.
13. Mavaddat N. et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes // *The American Journal of Human Genetics.* 2019. No. 104. P. 21–34.
 14. Kuchenbaecker K. B., McGuffog L., Barrowdale D., Lee A., Soucy P., Dennis J., Domchek S. M., Robson M., Spurdle A. B., Ramus S. J. et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *J Natl Cancer Inst.* 2017. Vol. 109, No. 7.
 15. Martin A. R., Kanai M., Kamatani Y., Okada Y., Neale B. M., Daly M. J. Clinical Use of Current Polygenic Risk Scores may Exacerbate Health Disparities // *Nature Genetics.* 2019. No. 51. P. 584–591.
 16. MyPeBS (My Personal Breast Screening). The Project. URL: <https://mypebs.eu/the-project/> (дата обращения: 22.08.2019).
- with Interval and Screen-Detected Breast Cancers // *Ann Oncol.* 2015. No. 26. P. 517–522.
13. Mavaddat N. et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes // *The American Journal of Human Genetics.* 2019. No. 104. P. 21–34.
 14. Kuchenbaecker K. B., McGuffog L., Barrowdale D., Lee A., Soucy P., Dennis J., Domchek S. M., Robson M., Spurdle A. B., Ramus S. J. et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *J Natl Cancer Inst.* 2017. Vol. 109, No. 7.
 15. Martin A. R., Kanai M., Kamatani Y., Okada Y., Neale B. M., Daly M. J. Clinical Use of Current Polygenic Risk Scores may Exacerbate Health Disparities // *Nature Genetics.* 2019. No. 51. P. 584–591.
 16. MyPeBS (My Personal Breast Screening). The Project. URL: <https://mypebs.eu/the-project/> (accessed: 22.08.2019).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Надежда Владимировна – магистр, Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова; e-mail: smirnova10nv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6620-2770>.

Елмуратов Артем Уристович – научный сотрудник, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, г. Москва; ООО «Генотек», г. Москва; e-mail: artem@genotek.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-8574>. Author ID в РИНЦ: 928632.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda V. Smirnova – Master of Science, Moscow State Academy of Fine Chemical Technology named after M. V. Lomonosov; e-mail: smirnova10nv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6620-2770>.

Artem U. Elmuratov – Researcher, Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; Genotek LLC, Moscow; e-mail: artem@genotek.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-8574>. RSCI ID: 928632.