

Анализ кодирующих областей гена *BRCA1* у пациентов с люминальным В раком молочной железы

Певзнер А.М.^{1,2}, Ибрагимова М.К.¹, Цыганов М.М.¹

1 — НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

2 — Национальный исследовательский Томский государственный университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

Наши предыдущие исследования показали, что дефицит гена *BRCA1*, вызванный изменениями в опухоли, такими как низкая экспрессия, делеция, потеря гетерозиготности, может быть связан с эффективностью химиотерапии и прогнозом заболевания. Однако даже при отсутствии этих факторов эффективность терапии таксотером была переменной. Это может быть связано с наличием других соматических изменений гена *BRCA1* в опухолевой ткани, и их определение поможет определить индивидуальную стратегию лечения для каждого пациента с раком молочной железы. Здесь мы исследовали весь спектр герминальных и соматических мутаций кодирующей области генов *BRCA1/2* в опухолевой ткани. В целом, наши результаты показывают, что имеет смысл принимать во внимание не только выявленные герминальные мутации, но и соматические изменения в генах *BRCA1/2* при назначении терапии.

Ключевые слова: секвенирование; аберрации; рак молочной железы; *BRCA1/2*.

Для цитирования: Певзнер А.М., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М. Анализ кодирующих областей гена *BRCA1* у пациентов с люминальным В раком молочной железы. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 22-23

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.22-23

Автор для корреспонденции: Певзнер Алина Михайловна; **e-mail:** alin.pevzner@gmail.com

Финансирование. Исследования выполнены при поддержке гранта РФФИ №19-75-00027 «Исследование соматического статуса гена *BRCA1* в опухоли молочной железы для персонализированного назначения лечения».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Analysis of the *BRCA1* gene coding regions in patients with luminal B breast cancer

Pevzner A.M.^{1,2}, Ibragimova M.K.¹, Tsyganov M.M.¹

1 — Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Cooperative st. 5, Tomsk, 634009, Russia

2 — The National Research Tomsk State University
Prospekt Lenina, 36, Tomsk, 634050, Russia

Our previous studies have shown that *BRCA1* gene deficiency caused by changes in the tumor such as low expression, deletion, loss of heterozygosity, etc., can be associated with the effectiveness of chemotherapy and the disease prognosis. However, even in the absence of these factors, the effectiveness of taxotere therapy was variable. This may be due to the availability of another *BRCA1* gene somatic changes in the tumor tissue and their determination will help to define the personalized treatment strategy for each breast cancer patient. Here we investigated the entire spectrum germline and somatic mutation of coding region of the *BRCA1/2* gene in tumor tissue. Overall, our results suggest that it makes sense to take into account not only identified germline mutations, but also somatic changes in the *BRCA1/2* gene when appointment taxotere

Keywords: aberration; breast cancer; sequencing; *BRCA1/2*

For citation: Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M. Analysis of the *BRCA1* gene coding regions in patients with luminal B breast cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 22-23 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.22-23

Corresponding author: Alina M. Pevzner; **e-mail:** alin.pevzner@gmail.com

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-00027 «Study of the somatic status of the *BRCA1* gene in a breast tumor for personalized treatment purposes».

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020

Гены *BRCA1/2* вовлечены в репарацию двунитевых разрывов ДНК, являются классическими опухолевыми супрессорами, участвуют в контроле клеточного цикла и репрессируют транскрипционную актив-

ность эстрогена — сдерживают чрезмерную пролиферативную активность клеток молочной железы. При мутантном состоянии хотя бы одного аллеля нарушается репарация, что приводит к повышению риска разви-

тия рака молочной железы (PMЖ). Известно, что герминальная мутация *BRCA1* 5382insC в 20-м экзоне сопряжена с высоким риском развития PMЖ и рака яичника [1], а пациенты, имеющие данную мутацию, обладают высокой чувствительностью к препаратам платины [2]. Однако 5382insC лишь в 10% случаев обуславливает развитие PMЖ [3]. Но как показали наши предыдущие микроматричные исследования, дефицит гена *BRCA1*, обусловленный такими изменениями, как низкая экспрессия, потеря гетерозиготности или делеции, связан с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания [4]. В этой связи представляется важным более подробное изучение данной группы больных, для выявления дополнительных маркеров эффективности лечения. **Целью данной работы** явилось изучение различных мутаций генов *BRCA1/2* у пациентов до и после терапии, оценка связи с прогнозом заболевания и эффектом химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 14 больных с люминальным В PMЖ ПА–ПВ стадии, с морфологически верифицированным диагнозом, в возрасте 35–61 года. Все больные получали 6 курсов неoadъювантной химиотерапии (НХТ) по схеме СР (циклофосфан, цисплатин). После пациентам проводилась операция, затем 2 курса адъювантной химиотерапии. Материалом для исследования служили биопсийные опухолевые образцы, полученные под контролем УЗИ и операционные образцы после НХТ. ДНК выделяли с помощью набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Секвенирование проводилось на приборе MiSeq™ Sequencing System (Illumina, USA) с помощью панели «Accel-Amplicon *BRCA1*, *BRCA2*, and *PALB2* Panel» (Swift Biosciences, USA). Обработка данных проводилась с помощью пайплайна GATK, генетические варианты, обнаруженные в образцах опухолевой ткани молочной железы, аннотировали с помощью инструмента ANNOVAR.

Результаты

Был проанализирован опухолевый материал до и после лечения от 14 пациентов на наличие различных соматических мутаций генов *BRCA1/2*. Сравнение с ДНК из крови здорового человека показало отсутствие герминальных мутаций во всех образцах. В гене *BRCA1* было обнаружено 19 мутаций, охватывающих с 3 по 22 экзоны и в основном сосредоточенных в 12 и 13 экзонах: 9 делеций и 6 инсерций frameshift, и 4 инсерции nonframeshift. При исследовании гена *BRCA2* выявлено 28 мутаций, 16 делеций и 8 инсерций frameshift, 1 делеция и 4 инсерции nonframeshift. Ранее была описана лишь одна мутация. По всем мутациям преобладал ге-

терозиготный генотип. На данный момент клиническая значимость мутаций остается не выявленной.

Было выделено три группы пациентов: с полной регрессией опухоли, частичной и стабилизацией заболевания. В первой группе в опухолевом материале до лечения была отмечена самая высокая частота мутаций гена *BRCA1* (16/19 зарегистрированных мутаций). У всех пациентов до лечения были отмечены фазированные инсерции с.2471_2472insCCCCAA и с.2470_2471insGGACTAAGATCGGAA, а также делеция с.62delT, входящие в рамку считывания. В процессе НХТ произошла почти полная элиминация мутаций в *BRCA1*. В гене *BRCA2* до и после была зарегистрирована лишь одна миссенс мутация с.3824T>C. Во второй группе число мутаций в гене *BRCA1* упало на 55% (с 9 до 5 мутаций). Количество мутаций в *BRCA2* было значительно выше, чем в первой группе и не изменилось после проведения терапии (11 мутаций). В третьей группе больных частота нарушений в обоих генах выросла в процессе НХТ.

Таким образом, было обнаружено 18 не описанных ранее мутаций в гене *BRCA1*, а также 28 в *BRCA2*. Клиническая значимость остается не выявленной. У пациентов с полной регрессией опухоли наблюдалось резкое снижение мутаций в *BRCA1*, а также незначительное количество изменение в гене *BRCA2* в сравнение с другими группами пациентов.

Литература

1. Simard J. et al. Common origins of *BRCA1* mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nature genetics* 1994; 8 (4): 392–398.
2. Byrski T. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2009; 115(2): 359–363.
3. Семиглазов В. Ф. и др. Клинические и генетические аспекты наследственного рака молочной железы. *Медицинский академический журнал* 2006; 6(1): 95–102.
4. Цыганов М. М. и др. Ответ на неoadъювантную химиотерапию с включением препаратов платины у больной раком молочной железы с делецией гена *BRCA1* в опухоли. *Сибирский онкологический журнал* 2019. 18 (3):103–108. doi 10.21294/1814-4861-2019-18-3-103-108.

References

1. Simard J. et al. Common origins of *BRCA1* mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nature genetics* 1994; 8 (4): 392–398.
2. Byrski T. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2009; 115(2): 359–363.
3. Semiglazov V. F. et al. Klinicheskie i geneticheskie aspekty nasledstvennogo raka molochnoj zhelezy. [Clinical and genetics aspects of hereditary breast cancer] *Medicinskij akademicheskij zhurnal* [Medical academic journal] 2006; 6(1): 95–102. (In Russ.)
4. Tsyganov M. M. et al. Otvet na neoadyuvantnuju himioterapiju s vkljucheniem preparatov platiny u bol'noj rakom molochnoj zhelezy s deleciej gena *brca1* v opuholi [Response to neoadjuvant chemotherapy with platinum-based drugs in breast cancer patients with *brca1* deletion in tumor]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* [Siberian journal of oncology] 2019. 18 (3): 103–108. doi 10.21294/1814-4861-2019-18-3-103-108. (In Russ.)