

Analyse des mutations germinales de BRCA chez des patientes non sélectionnées atteintes de cancer du sein triple négatif

Mohamed Mansouri^{a b *}, Touria Derkaoui^a, Joaira Bakkach^a, Ali Loudiyi^b, Naima Ghailani Nourouti^a, Amina Barakat^a, Jaime Martínez de Villarreal^c, Carlos Cortijo Bringas^c and Mohcine Bennani Mechita^a.

^a: Laboratory of Biomedical Genomics and Oncogenetics, FST Tangier; Morocco.

^b: Oncology Clinic Al Amal of Tangier, Morocco. ^c: Genetracer Biotech Laboratory, Cantabria, Spain.

*Correspondence: docteur.mansouri@gmail.com

Introduction

BRCA1 et BRCA2 sont les deux gènes majeurs de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire. Une recherche de mutations BRCA est souvent recommandée en cas de présence d'histoire familiale évocatrice. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre les mutations BRCA et le TNBC [1, 2]. L'objectif de cette étude est d'analyser les gènes BRCA1 et BRCA2 dans une cohorte de patientes avec TNBC.

Méthodes

L'étude est menée sur 32 patientes diagnostiquées avec un TNBC, non sélectionnées pour l'âge au diagnostic ou de la présence d'une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire. La recherche des mutations des gènes BRCA a été réalisée par séquençage haut débit au laboratoire Genetracer Biotech en Espagne. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique.

Résultats

Neuf sur les 32 patientes présentent des mutations germinales délétères des gènes BRCA1 et BRCA2 soit 28.12% des cas, 6 patientes (18.75%) présentent des mutations de BRCA1 et 3 patientes (9.37%) présentent des mutations de BRCA2.

Tableau : mutations délétères des gènes BRCA

Gène	Exon	ADN	Protéine	Signification clinique	Type	Réurrence
BRCA1	22	c.5390C>A	p.Ser1797Ter	Probablement pathogène	Nonsense	1
	21	c.5309G>T	p.Gly1770Val	Probablement pathogène	Missense	2
	3	c.116G>A	p.Cys39Tyr	Probablement pathogène	Missense	1
	10	c.798_799delTT	p.Ser267Lysfs	Pathogène	frameshift	1
	10	c.2125_2126insA	p.Phe709Tyrfs	Pathogène	frameshift	1
BRCA2	17	c.7954G>A	p.Val2652Met	Probablement pathogène	Missense	1
	27	c.9976A>T	p.Lys3326Ter	Probablement pathogène	Nonsense	1
	11	c.5116_5119delAATA	p.Asn1706Leufs	Pathogène	frameshift	1

Discussion

Le TNBC est souvent associé à l'altération germinale de BRCA. De nombreuses études ont identifié des fréquences importantes de ces mutations (~50%) dans des populations sélectionnées pour l'âge, la présence de l'histoire familiale, ou encore des populations Ashkénazes [1, 3]. Or, en dehors de tout critère de sélection, la fréquence des mutations BRCA reste élevée [2]. Notre étude a montré elle aussi une fréquence intéressante de mutations délétères de ces gènes (~30%).

Le spectre des mutations BRCA varie selon les populations, certaines mutations présentent un effet fondateur. Dans notre étude la mutation c.5309G>T a été déjà signalé comme mutation fondatrice du gène BRCA1 dans la population marocaine. La mutation c.798_799delTT a été également suggérée comme première mutation fondatrice non juive décrite en Afrique du Nord. La mutation c.116G>A est très récurrente signalée en Slovénie [4].

Les autres mutations sont déjà décrites dans la littérature. Par ailleurs, nous avons trouvé deux mutations qui n'ont jamais été décrites dans la littérature scientifiques (c.7954G>A et c.5390C>A). Toutes ces mutations peuvent altérer la fonctionnalité des protéines et pour autant justifier une prédisposition héréditaire.

Conclusion

La fréquence de ces mutations BRCA dans notre cohorte semble élevée et non liée à l'âge jeune au diagnostic ou la présence d'une histoire familiale évocatrice. Nous pensons que le TNBC doit effectivement à lui seul indiquer la recherche de mutations BRCA et ce indépendamment de l'âge et l'histoire familiale.

Références

- [1] R. Greenup *et al.*, "Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort," *Ann. Surg. Oncol.*, Oct. 2013.
- [2] F. J. Couch *et al.*, "Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, Feb. 2015.
- [3] E. Comen, M. Davids, T. Kirchhoff, C. Hudis, K. Offit, and M. Robson, "Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to 'triple-negative' breast cancer in Ashkenazi Women," *Breast Cancer Res. Treat.*, Aug. 2011.
- [4] F. Quiles *et al.*, "Identification of a founder BRCA1 mutation in the Moroccan population," *Clin. Genet.*, Oct. 2016.