



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Deux nouvelles mutations BRCA2 identifiées dans une population algérienne de cancer du sein et/ou de l'ovaire familiaux.

Two new BRCA2 mutations identified in an Algerian population of familial breast and/or ovarian cancer.

Nawal HABAK *, Malika AIT ABDALLAH , Ammar CHIKOUCHE, Belaid AIT ABDELKADER, Lakhdar GRIENE.

Faculté de médecine Benyoucef Benkheda Alger-1.
EHS Centre Pierre et Marie Curie - Laboratoire biochimie et d'hormonologie.

Article reçu le 13-0-2020; accepté le 21-08-2021

MOTS CLÉS

Mutations BRCA1 /2;
bases de données;
nouvelles mutations,
population algérienne

Résumé

5 à 10% de cancer du sein et/ou de l'ovaire résulte d'une composante héréditaire à transmission autosomale dominante dont le risque tumoral augmente avec l'âge.

Les critères d'indication de la recherche des mutations au niveau des gènes majeurs de prédisposition BRCA1/2 chez le cas index reposent sur l'histoire personnelle de cancer du sein et ou de l'ovaire du cas index associée à une histoire familiale de cancer du sein et /ou de l'ovaire.

L'objectif de notre étude est d'identifier les mutations des gènes BRCA1 /2 chez des cas index atteints de cancer sein et ovaire avec histoire familiale.

Matériels et méthodes : Nous avons recruté pour notre étude 102 cas index atteints de cancer du sein et /ou de l'ovaire avec des antécédents familiaux de cancer du sein et /ou de l'ovaire.

L'analyse génétique BRCA1 /2 a été réalisé par séquençage direct.

Résultats : nous avons identifié 38 mutations délétères sur BRCA1 et BRCA2. La présence de deux variations nucléotidiques sur BRCA2 qui ne figurent dans aucune base de données alors que ces variations présentent tous les caractères d'une mutation délétère pathogène

Conclusion : Notre étude souligne l'importance de la génétique dans la prise en charge des familles à risque de cancer du sein et / ou de l'ovaire et l'intérêt de développer une base de données qui regroupent les variations nucléotidiques de la population maghrébine qui sont actuellement absentes dans les bases de données internationales.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

BRCA1 /2 mutations,;
databases;

Abstract

5-10% of breast and/or ovarian cancer results from a hereditary with dominant autosomal transmission whose tumor risk increases with age.

new mutations;
Algerian population

The criteria for indicating the search for mutations at the level of major BRCA1/2 predisposition genes in the index case are based on the personal history of breast and/or ovarian cancer of the index case associated with a family history of breast and/or ovarian cancer.

The aim of our study is to identify mutations in BRCA1/2 genes in index cases with breast and ovarian cancer with family history.

Materials and Methods: We recruited 102 index cases with breast and/or ovarian cancer with a family history of breast and/or ovarian cancer for our study.

The BRCA1 /2 genetic analysis was performed by direct sequencing.

Results: We identified 38 deleterious mutations on BRCA1 and BRCA2. The presence of two nucleotide variations on BRCA2 that are not included in any database, while these variations show all the traits of a pathogenic deleterious mutation

Conclusion: Our study highlights the importance of genetics in the management of families at risk of breast and/or ovarian cancer and the interest in developing a database for the nucleotide variations of the Maghreb population that are currently absent in international databases.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : nawal.bioch@gmail.com (N. HABAK)

Introduction :

5 à 10% des cancers se développent dans un contexte de prédisposition génétique. L'évolution des connaissances a permis l'identification moléculaire des anomalies génétiques constitutionnelles responsables des prédispositions aux cancers (cancer du sein et / ou de l'ovaire, cancer du colon et de l'endomètre et offre aux familles à risque un suivi adapté.(1, 2)

Les études épidémiologiques des cas familiaux ont permis de mettre en évidence la présence d'un caractère héréditaire ; plusieurs gènes ont été identifiés, BRCA1 /2 constituent les gènes majeurs de la prédisposition au cancer sein et/ou ovaire qui est transmise selon un mode autosomique dominant.(3-5)

L'estimation de la prévalence et de la pénétrance des mutations BRCA1/2 est très variable selon les populations étudiées, les stratégies d'étude et la sensibilité des méthodes de détection des mutations.(6, 7)

L'indication d'un test génétique, qui a pour but de rechercher et d'identifier des altérations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2 chez une patiente présentant un cancer du sein et/ou ovaire, doit être appréciée dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique, qui permet, entre autres actions, de mesurer avec précision la

probabilité de prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire (8).

Notre étude a pour objectif de rechercher les mutations ponctuelles au niveau des deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire BRCA1 et BRCA2 dans une population algérienne ciblée constituée de femmes (et / ou d'hommes) porteuses de cancer du sein et/ou de l'ovaire, avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire.

Matériel et méthodes

Nous avons recruté pour notre étude 102 cas index ; qui proviennent des services de Chirurgie, Sénologie et d'Oncologie Médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, ainsi que de structures hospitalières d'autres régions de l'Algérie, atteints de cancer du sein et /ou de l'ovaire avec des antécédents familiaux de cancer du sein et /ou de l'ovaire.

Le test génétique à la recherche de variations moléculaires ponctuelles au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 dans notre série, a été réalisé sur de l'ADN extrait de prélèvement sanguin, après PCR, puis séquençage direct (méthode Sanger).

Résultats

Notre étude est descriptive, observationnelle, prospective et transversale.

Les 102 cas index recrutés sont répartis en: 99 femmes et 03 hommes.

Les âges de notre population d'étude au moment du diagnostic du cancer se répartissent ainsi : 45,05 ans pour l'âge moyen chez les 99 femmes, 63 ans pour l'âge moyen chez les 03 hommes.

Près de 55 % des cas index présentent des antécédents familiaux de cancer du sein.

Nous avons identifié au sein du laboratoire de biologie moléculaire du centre Pierre et Marie Curie d'Alger, 38 mutations délétères de classe 5 **pathogène**.

Nos résultats retrouvent un taux de positivité 37.25 % (38 cas index mutés sur 102).

Pour les 38 cas index BRCA1/2 mutés, nous avons identifié :

10 mutations différentes sur BRCA1 chez 29 cas index (28.43%)

09 mutations différentes chez 09 cas index non apparentées sur BRCA2 (8.82%)

Parmi les 09 mutations identifiées sur BRCA2, nous avons identifié deux nouvelles mutations, chez 02 cas index non apparentées, sur l'exon 10 qui ne figurent pas dans les bases de données internationales :

c.1800delT ; p.Tyr600X ;

c.1815dupA ; p.Tyr600fsX10.

Discussion

L'histoire familiale de nos 102 cas *index*, a été déterminée par l'arbre généalogique de chaque famille sur trois générations ; Il a été relevé dans plusieurs études que plus le nombre de cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire dans une famille est élevé, plus la probabilité qu'ils soient liés à des mutations BRCA1/2 augmente (9-11).

L'Analyse génétique BRCA1/2 des 102 cas index qui a été réalisée par séquençage direct (méthode Sanger), a permis d'identifier 38 mutations délétères : 29 sur BRCA1 (28.43%) ; et 09 sur BRCA2 (8.82 %).

Le taux global de positivité du test génétique BRCA1/2 dans notre étude est de 37.25%.

Les études de recherche de mutations BRCA1/2 sur d'autres populations montrent des taux de positivité variables cette variabilité serait due aux différents critères d'inclusion des populations d'études (12-15)

Nous avons identifié 09 mutations sur BRCA2 dont deux mutations sur l'exon 10 qui ne figurent pas dans les bases de données internationales :

- c.1800delT ; p.Tyr600X : délétion d'un seul nucléotide T
- c.1815dupA ; p.Tyr600fsX10 : duplication d'un seul nucléotide A

Ces deux variations (délétion et duplication) entraînent un décalage du cadre de lecture et aboutissent à un arrêt précoce de la synthèse de la protéine.

Dans les bases de données internationales, les variants génétiques sont réparties en 05 classes selon leur degré de pathogénicité (**Tableau.1**) ; qui repose sur plusieurs paramètres (16-18)

- ✚ Les caractéristiques du variant :
 - type de mutation (non-sens, faux-sens, ...)
 - la position et la fréquence du variant dans une population témoin ;
- ✚ Les données cliniques :
 - études de co-ségrégation du variant dans la famille; antécédents familiaux ;
- ✚ Les tests fonctionnels :
 - impact sur l'épissage et la fonction de la protéine, permettant d'évaluer les conséquences biologiques du variant.

La pathogénicité de ces mutations est cependant fortement suspectée de part :

- la nature de la mutation (délétion et duplication d'un seul nucléotide) ;
- la position de la mutation du coté 5', domaine d'interaction protéine-protéine (19-21).
- le domaine affecté (domaine d'activation)(22)
- l'impact de la mutation (arrêt précoce de la synthèse de la protéine) (23)
- l'histoire familiale des patientes atteintes d'un cancer du sein, avec des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire.(24)

Tableau1. Classification des variants génétiques selon le risque de prédisposition à un cancer sein ± ovaire.

classe	signification	Probabilité de pathogénicité	Indication d'un dépistage ciblé aux apparentés	Recommandations de surveillance/prévention
classe 1	Neutre ou polymorphisme	Non (< 0,001)	Non	Faible risque Pas de recommandations
classe 2	Probablement neutre	Probablement non (0,001–0,049)	Non	Faible risque Pas de recommandations
classe 3	Variant de signification inconnue (UVS)	Incertaine (0,05–0,949)	Non	Risque mal estimé Recommandations basées sur l'histoire familiale
classe 4	Probablement pathogène	Très probable (0,95–0,99)	Oui	Haut risque Recommandations adaptées au risque
classe 5	Pathogène	Certaine (> 0,99)	Oui	Haut risque Recommandations adaptées au risque

Selon l'étude de Rebbeck, la présence de mutation dans la région BCCR de BRCA2 (c.772 à c.1806) est considérée comme délétère et impliquée dans l'augmentation du risque tumoral de cancer du sein (25).

L'absence de ces variants dans les bases de données et notre suggestion sur leur pathogénicité ne sont pas contradictoires : ils peuvent s'expliquer par le fait que les bases de données internationales contiennent majoritairement les variants provenant de populations d'origine européenne et que les variants spécifiques d'autres ethnies, comme les populations maghrébines, y sont rares, voire absents.

Conclusion

Un test génétique n'est pas un examen de routine, c'est un test long et coûteux.

Il est indispensable de reconnaître les familles à risque d'où l'importance de l'interrogatoire lors de l'établissement de l'arbre généalogique.

La connaissance du test génétique a un impact sur les apparentés, c'est un test pré symptomatique qui permet de rassurer les non porteurs de la mutation familiale, et de préconiser une prise en charge personnalisée aux porteurs de la mutation.

Les bases de données internationales regroupent majoritairement les données de la population européenne; cependant les données de la population maghrébine sont absentes voir rare. C'est la raison pour la quelle l'élaboration d'une base de données propres à la population algérienne est indispensable pour une meilleure interprétation des variations nucléotidiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Bowcock AM. Breast cancer genes. The Breast Journal. 1997;3:1-6.
2. Kinzler KW VB. Cancer susceptibility genes: gatekeepers and caretakers. . Nature 1997;386: 761-3.
3. D. F. Easton DTB, t D. Ford,* G. P. Crockford,t and the Breast Cancer Linkage Consortium'. Genetic linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer: Results from 214 Families. AmJ Hum Genet 52:678-701. 1993.
4. Miki Y SJ, Schattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu QY, et al. Isolation of BRCA1, the 17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene. Science. 1994; 266:66-71.
5. Wooster R N, SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D and others . localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science. 1994;265:(5181): 2088-90.
6. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. Nature genetics. 1997;15(1):103.
7. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. The American Journal of Human Genetics. 2001;68(3):700-10.
8. Chompret A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2003;32(2):101-19.
9. Uhrhammer N, Bornes S, Bignon YJ. Quelle place tiennent les gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques héréditaires de cancer de l'ovaire? Oncologie. 2005;7(7):526-30.
10. Stoppa-Lyonnet D, Gauthier-Villars M, Blandy C. Le risque génétique de cancer. Médecine thérapeutique. 2001;6(10):815-9.
11. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Gadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with

- BRCA1 or BRCA2 mutations. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(24):1874-8.
12. Abdel-Razeq H, Al-Omari A, Zahran F, Arun B. Germline BRCA1/BRCA2 mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *BMC cancer*. 2018;18(1):152.
 13. Ibrahim SS, Hafez EE, Hashishe MM. Presymptomatic breast cancer in Egypt: role of BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes mutations detection. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2010;29(1):82.
 14. Troudi W, Uhrhammer N, Sibille C, Dahan C, Mahfoudh W, Bouchlaka Souissi C, et al. Contribution of the BRCA1 and BRCA2 mutations to breast cancer in Tunisia. *Journal of human genetics*. 2007;52(11):915-20.
 15. Mahfoudh W, Bouaouina N, Ahmed SB, Gabbouj S, Shan J, Mathew R, et al. Hereditary breast cancer in Middle Eastern and North African (MENA) populations: identification of novel, recurrent and founder BRCA1 mutations in the Tunisian population. *Molecular biology reports*. 2012;39(2):1037-46.
 16. Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la Femme*. 2016;26(2):95-104.
 17. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(5):405-24.
 18. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic acids research*. 2016;44(D1):D862-8.
 19. Shivji MK, Mukund SR, Rajendra E, Chen S, Short JM, Savill J, et al. The BRC repeats of human BRCA2 differentially regulate RAD51 binding on single- versus double-stranded DNA to stimulate strand exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(32):13254-9.
 20. Chen P-L, Chen C-F, Chen Y, Xiao J, Sharp ZD, Lee W-H. The BRC repeats in BRCA2 are critical for RAD51 binding and resistance to methyl methanesulfonate treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(9):5287-92.
 21. Galkin VE, Esashi F, Yu X, Yang S, West SC, Egelman EH. BRCA2 BRC motifs bind RAD51-DNA filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(24):8537-42.
 22. Costanzo V. Brca2, Rad51 and Mre11: performing balancing acts on replication forks. *DNA repair*. 2011;10(10):1060-5.
 23. Fradet-Turcotte A, Sitz J, Grapton D, Orthwein A. BRCA2 functions: from DNA repair to replication fork stabilization. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(10):T1-T17.
 24. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of medical genetics*. 2016;jmedgenet-2015-103672.
 25. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015;313(13):1347-61.