



## ARTICLE ORIGINAL

## GENES BRCA1/2 : deux variants polymorphes associés à un risque élevé de cancer de l'ovaire.

GENES BRCA1/2: two polymorphic variants associated with a high risk of ovarian cancer

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

Laboratoire biochimie

Faculté de médecine Benyoucef Benkheda Alger-1

## MOTS CLÉS

BRCA1/2;

Polymorphisme;

Cancer du sein ;

Cancer de l'ovaire

## Résumé

**Introduction :** Les mutations délétères (classe 5) des gènes BRCA1 et BRCA2 sont des mutations constitutionnelles inactivatrices, qui entraînent une perte de la fonction de la protéine. Ces mutations entraînent une augmentation du risque tumoral de cancer du sein et ou de cancer de l'ovaire.

Dans certaines situations la présence simultanée de deux variants de classe 1 (POLYMORPHISME) des gènes BRCA1 et ou BRCA2, sont responsables d'une augmentation du risque tumoral ovarien.

**Méthodes :** Nous avons réalisé le test génétique BRCA1 et BRCA2 par séquençage direct Sanger ; chez 88 cas index de cancer familiaux sein et ou ovaire prévenant de tout le territoire national .

**Résultats :** Trois situations d'association de variants polymorphes de classe 1 ont été identifiées.

Il s'agit de l'association des deux polymorphismes :

- (c.2612C>T ; p.Pro871Leu)

- (c.1067A>G ; p.Gln356Arg).

**Conclusion :** Cette association dangereuse de variants polymorphes doit être prise en considération par le clinicien afin d'assurer aux femmes qui portent ces variations, une surveillance étroite, adaptée, dans le but d'un diagnostic précoce du cancer de l'ovaire ; suivi d'une chirurgie ovarienne prophylactique

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

BRCA1/2;

Polymorphism;

Breast cancer;

Ovarian cancer.

## Abstract

**Introduction:** The deleterious mutations (class 5) of the BRCA1 and BRCA2 genes are inactivating constitutional mutations, resulting in a loss of protein function. These mutations increase the tumor risk of breast and ovarian cancer.

In some situations the simultaneous presence of two Class 1 variants (POLYMORPHISM) of the BRCA1 and or BRCA2 genes are responsible for an increase in ovarian tumor risk.

**Methods:** We conducted the BRCA1 and BRCA2 genetic test by direct Sanger sequencing; in 88 cases index of breast and ovarian cancer preventing from all over the country.

**Results:** Three situations of association of class 1 polymorphic variants were identified. This is the combination of the two polymorphisms (c.2612C-T; p.Pro871Leu) , (c.1067A-G; p.Gln356Arg).

**Conclusion:** This dangerous combination of polymorphic variants must be considered by the clinician in order to ensure that women who wear these variations have close, appropriate monitoring for the purpose of early diagnosis of ovarian cancer. ; followed by prophylactic ovarian surgery

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

\* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : nawal.bioch@gmail.com

## Introduction :

5 à 10% de ces deux types de cancer se développent dans un contexte héréditaire (1). L'analyse des cas cliniques et des résultats d'études épidémiologiques, ont permis de suspecter l'existence d'une prédisposition génétique, confirmée ultérieurement par l'identification de gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire, et d'évaluer les paramètres génétiques, comme la fréquence génique, la pénétrance, l'expressivité et le mode de transmission (2).

Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire ont été identifiés :

- le gène Breast Cancer 1 (**BRCA1**) en 1994, localisé par liaison génétique sur le chromosome 17q en 1990 (3, 4) ;
- le gène Breast Cancer 2 (**BRCA2**) en 1995, localisé sur le chromosome 13q en 1994 (5-7).

La transmission est autosomale dominante à pénétrance variable pour les deux gènes (8).

Les mutations délétères des gènes BRCA1 et BRCA2 sont des mutations constitutionnelles inactivatrices, qui entraînent une perte de la fonction de la protéine, secondaire le plus souvent à l'introduction d'un codon stop prématuré, ou une absence de sa synthèse.

Il existe une variabilité inter- et intrafamiliale du risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire associée aux mutations des gènes BRCA1 et ou BRCA2 (9).

## Matériel et méthodes

Notre étude est descriptive, observationnelle, prospective et transversale.

Nous avons recruté pour la réalisation du test génétique BRCA1/2 : 88 cas *index* algériens,

qui présentent une histoire personnelle de cancer du sein et/ou ovaire, associée à une histoire familiale de :

- cancers sein et / ou ovaire;
- différents cancers, dont cancer du sein ;

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) ; (fig.1)

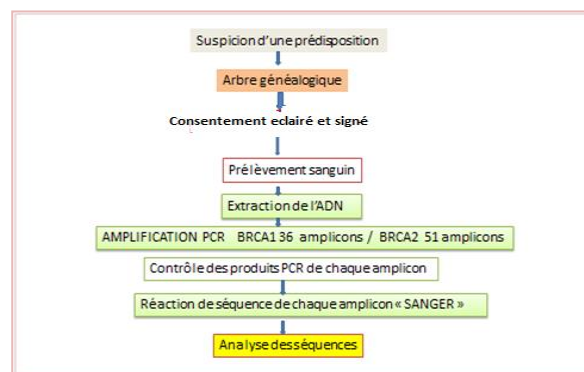


Figure 1. Démarche de l'analyse génétique

## Résultats

© La première patiente (**F 25 BC**), âgée en 2015 de 49 ans, est décédée en 2017. Cette patiente, célibataire, a subi une mastectomie du sein gauche en 1994 pour carcinome canalaire infiltrant triple négatif (à l'âge de 30 ans), puis une mastectomie droite en 2007 (13 ans plus tard) pour carcinome canalaire infiltrant grade III triple négatif. Cinq années plus tard, en 2012, elle subit une ovariectomie droite pour tumeur ovarienne,

caractérisée histologiquement comme carcinome séreux de haut grade.

Le test génétique BRCA1/2 que nous avons réalisé chez cette patiente a permis en 2016, d'identifier la présence d'une mutation délétère sur l'exon 11 de BRCA1, **c.798\_799delTT ; p.Ser 267Lysfsx19**, associée à deux variants, l'un de **classe 1 (c.2612C>T ; p.Pro871Leu)** et **(c.1067A>G ; p.Gln356Arg)** ; (Fig. 96, 97, 98).

La présence simultanée de ces deux variants, responsables d'une augmentation du risque tumoral ovarien, explique en grande partie l'histoire clinique de notre patiente.

Ⓜ La seconde **patiente (FZ 48 BC)**, mariée, 04 enfants, âgée de 40 ans, a bénéficié d'une chimiothérapie pour cancer du sein gauche triple négatif.

Le résultat de son test génétique BRCA1/2/ a révélé la présence de la mutation délétère sur l'exon 11 de BRCA1, **c.798\_799del TT ; p. Ser 267Lysfsx19**, associée au **seul variant de classe 1, c.1067A>G ; p.Gln356Arg sur l'exon 11**.

Suite à l'évolution favorable sous chimiothérapie et compte tenu du résultat du génotypage, une mastectomie bilatérale «prophylactique» a été proposée à cette patiente, qui l'a refusée. La patiente a bénéficié, en octobre 2016, d'une mastectomie gauche dont l'étude histologique a montré la présence d'un carcinome canalaire triple négatif.

La présence du même variant associé à la mutation délétère chez ces 02 cas *index* nous a poussé à rapprocher leurs arbres généalogiques, ce qui nous a permis de découvrir un lien de parenté entre ces 02 cas *index*, qui se sont révélées être des demi-sœurs, qui vivaient séparément depuis plusieurs années.

La maladie les a réunies par le biais du test génétique BRCA1/2 (Fig. 2).

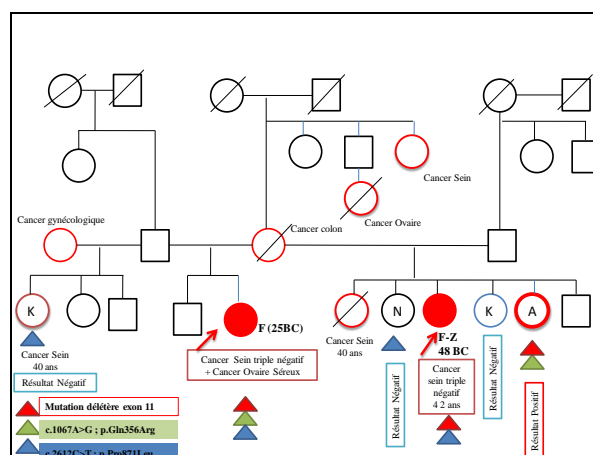


Figure 2. Arbre généalogique et résultats du test BRCA1 de la famille 25 BC et 48 BC.

L'analyse génétique BRCA1, proposée aux apparentés de ces 02 cas *index* apparentés, a permis de retrouver :

Ⓜ chez 03 sœurs du cas *index* FZ 48 BC (Fig. 99) :

- un résultat négatif chez la sœur K, qui peut donc être rassurée quant à son risque tumoral, qui rejoint celui de la population générale ;
- la seule présence du variant polymorphe de classe 1 **c.2612C>T ; p.Pro871Leu** chez la sœur N ;
- la présence de la mutation familiale et du 2ème variant polymorphe de classe 1 **c.1067A>G ; p.Gln356Arg** chez la sœur A, âgée de 38 ans, asymptomatique.

Ⓜ chez une demi-sœur paternelle du cas *index* F 25 BC (Fig. 2) :

La présence du variant polymorphe **c.2612C>T ; p.Pro871Leu** (classe 1) et l'absence de la mutation familiale chez cette demi-sœur K, qui a présenté un cancer du sein.

## 2ème situation :

Nous avons identifié plusieurs variants dans une famille avec une forte histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez deux cas *index* : **137 BC** et sa sœur **138 BC**, qui nous ont été adressées par deux services cliniques différents :

- ✚ chez la patiente 137 BC, 44 ans, atteinte d'un cancer de l'ovaire ;
- la mutation délétère **p.Arg7CysfsX24;c.19\_47del**,
- associée à deux variants sur l'exon 11 : **c.1067 A>G, p.Gln356Arg, c.2612 C>T ; p.Pro871Leu**,
- ✚ chez la sœur 138 BC, 35 ans, atteinte d'un cancer du sein :
- la mutation délétère **p.Arg7CysfsX24;c.19\_47del**,
- avec absence des deux variants sur l'exon 11.

Ce cas familial montre une nouvelle fois l'implication des 02 variants dans l'apparition du cancer de l'ovaire.

### 3<sup>ème</sup> situation :

Une association de ces deux variants **c.1067 A>G p.Gln356Arg, et c.2612 C>T ; p.Pro871Leu** a également été retrouvée chez 03 patientes non apparentées, qui ne présentaient aucune mutation délétère connue sur BRCA1/2.

Une de ces trois patientes présentait un cancer du sein, avec des antécédents familiaux de cancer du sein (**116 BC**) ; les deux autres (**179 BC, 180 BC**) présentaient un cancer de l'ovaire avec présence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire.

### Discussion

Nous avons identifié 30 variations nucléotidiques sur BRCA1/BRCA2 de classe 1 dites polymorphismes, dont la fréquence est  $\geq 1\%$ . Leur impact est neutre sur la pathogénicité. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de Cherbal en 2012 concernant l'identification des polymorphismes dans une population algérienne (10).

Les associations dites **dangereuses** de plusieurs variants UVS et/ou de polymorphismes ont été le centre d'intérêt de plusieurs travaux qui ont suspecté l'influence de ces associations sur l'augmentation du risque de développer un cancer de l'ovaire.

Les travaux des équipes de Uhrhammer et de Rebbeck ont incriminé l'association de deux variants de classe 1 (**c.1067A>G ; p. Gln356Arg**) et (**c.2612C>T ; p.Pro871Leu**), tous deux localisés sur l'exon 11 de BRCA1, dans l'augmentation du risque de développer un cancer de l'ovaire (9, 11). Deux articles publiés, l'un par Talha Khan Burki dans Lancet Oncology (1212), l'autre par Timothy

sur JAMA en 2015 (13), montrent l'impact de la présence simultanée des deux variants BRCA1 au niveau de l'exon 11, sur l'augmentation du risque de développer un cancer de l'ovaire.

### Conclusion

Des associations dites **dangereuses** de plusieurs variants UVS et/ou de polymorphismes de classes 1 ont été le centre d'intérêt de plusieurs travaux qui ont suspecté l'influence de ces associations sur l'augmentation du risque de développer un cancer de l'ovaire.

Ces associations à haut risque doivent être prises en considération pour proposer aux femmes qui les portent, soit un geste chirurgical ovarien prophylactique, soit une surveillance adaptée, pour assurer éventuellement un diagnostic précoce de pathologie tumorale ovarienne.

### Déclaration d'intérêts

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

### Références bibliographiques

1. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010;4(3):174-91.
2. Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: implications for design of association studies. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society.* 2003;25(3):190-202.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250(4988):1684-9.
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. Wooster R BG, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378:(6559):789-92.
7. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genetics.* 1996;12:333.
8. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2

Genes in Breast Cancer Families. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(3):676-89.

9. Rebbeck TR. Inherited predisposition and breast cancer: Modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2002;39(2-3):228-34.

10. Cherbal F, Salhi N, Bakour R, Adane S, Boualga K, Maillet P. BRCA1 and BRCA2 unclassified variants and missense polymorphisms in Algerian breast/ovarian cancer families. *Disease markers*. 2012;32(6):343-53.

11. 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.

12. Burki TK. BRCA1 and BRCA2 mutation type associated with cancer risk. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):e205.

13. 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.