

Секция «Фундаментальная медицина»

Дисфункция BRCA1 у больных тройным негативным вариантом рака молочной железы, получающих предоперационную платиносодержащую химиотерапию

Малышева Е.В.¹, Игнатова Е.О.²

1 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, 2 - ФБГУ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, клинический институт, Москва, Россия

E-mail: elenkatalsheva.001@gmail.com

Введение: Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется агрессивностью течения, высокой частотой раннего рецидивирования, а так же отсутствием мишеней для таргетной терапии. Единственной терапевтической опцией при ТНРМЖ является проведение химиотерапии. Препараты платины вызывают двуниевые разрывы ДНК, репарация которых происходит по механизму гомологичной рекомбинации. Важным звеном гомологичной рекомбинации является функционирование комплекса BRCA1. Функция BRCA1 нарушается при наследственных мутациях. Помимо мутаций возможно развитие BRCA1-дисфункции, к которой относится снижение экспрессии BRCA1 и RAD51, а также мутации *p53* и *PTEN*. К снижению экспрессии BRCA1 могут приводить спорадические мутации *BRCA1*, метилирование промотора *BRCA1*, а также гиперэкспрессия ID4. В результате дефицита гомологичной рекомбинации опухолевые клетки становятся чувствительны к препаратам, повреждающим ДНК. Таким образом, BRCA1-дисфункция может быть маркером чувствительности к препаратам платины.

Цель работы: исследование BRCA1-дисфункции у больных ТНРМЖ, получающих неoadъювантную химиотерапию с включением препаратов платины.

Материалы и методы: 20 пациенткам с ТНРМЖ и отсутствием наследственных мутаций *BRCA1/BRCA2* до начала химиотерапии с включением препаратов платины проводилась core-биопсия новообразования. В полученных образцах опухолевой ткани определялись маркеры BRCA1-дисфункции: мРНК BRCA1, ID4, RAD51 методом ПЦР в реальном времени, метилирование *BRCA1* – метил-специфичной ПЦР, спорадические мутации *BRCA1*, *p53*, *PTEN* – ПЦР и рестрикционным анализом.

Результаты: у 10 из 20 (50%) прооперированных пациенток достигнута полная патоморфологическая регрессия. Экспрессия BRCA1 отсутствовала в 14/20 (70%). Метилирование промотора BRCA1 зарегистрировано в 8/20 (40%). Экспрессия RAD51 была снижена в 13/20 (65%), повышена – 1/20 (5%). Повышенная экспрессия ID4 определялась в 5/20 (25%). В опухолевых образцах обнаружены спорадические мутации *BRCA1*: ins5382C в 6/20 (30%), T300G – 3/20 (15%), 185DelAG – 4/20 (20%). Мутации *p53* (Arg72Pro, Pro72Pro) обнаружены в 10/20 (50%), мутации *PTEN* выявлены не были.

Выводы: при анализе потенциальных признаков, влияющих на достижение полной патоморфологической регрессии у больных ТНРМЖ после проведения неoadъювантной химиотерапии с включением препаратов платины, предиктивное значение выявлено для мутации *BRCA1* ins538C ($p=0,04$).