

С.Н. Алексахина¹, А.Г. Иевлева¹, А.П. Соколенко¹, С.В. Баскина¹,
А.Р. Венина¹, Е.И. Анисимова², Н.А. Ахмедов³, А.О. Иванцов¹, Я.В. Бельшева¹,
А.П. Чернякова¹, Е.Н. Имянитов^{1,4,5}

Феномен потери гетерозиготности при CHEK2-ассоциированном раке молочной железы

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет», Республика Дагестан, г. Махачкала

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

⁵ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. CHEK2-ассоциированные новообразования составляют значительную, сопоставимую с BRCA1-опосредованными опухолями, долю наследственного рака молочной железы (РМЖ) в России. Феномен соматической делеции нормального аллеля гена, затронутого наследственной мутацией, или потери гетерозиготности, — частый механизм полной инактивации соответствующего белка, реализующийся при развитии наследственных карцином молочной железы. Вклад потери гетерозиготности в патогенез CHEK2-зависимых опухолей малоизучен, и практически все имеющиеся данные касаются только одной мутации — *CHEK2 1100delC*.

Целью исследования стало определение частоты потери гетерозиготности (LOH, loss of heterozygosity) в опухолевой ткани при трёх распространённых в нашей стране типах мутаций: *CHEK2 1000delC*, *CHEK2 IVS2+1G>A* и *CHEK2 del5395*.

Материалы и методы. Анализ потери гетерозиготности был выполнен в группе из 50 случаев РМЖ, представленных опухолями от носительниц мутаций *CHEK2 1000delC* (n=19), *CHEK2 IVS2+1G>A* (n=12) и *CHEK2 del5395* (n=19). Детекция LOH осуществлялась посредством комбинации методов, анализирующих непосредственно locus мутации (аллель-специфическая ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, цифровая капельная ПЦР) и оценивающих статус окружающих ген *CHEK2* однонуклеотидных полиморфизмов (цифровая капельная ПЦР).

Результаты. Частота феномена LOH в исследуемой выборке составила 27/50 (54%). Потеря гетерозиготности наблюдалась в 10/19 (52,6%) *CHEK2 1000delC*-ассоциированных, 6/12 (50%) *CHEK2 IVS2+1G>A*-ассоциированных и 11/19 (57,9%) связанных с мутацией *CHEK2 del5395* опухолей. В одной из карцином от носительницы мутации *CHEK2 IVS2+1G>A* при этом была выявлена потеря не нормального, а мутантного аллеля. Основные клинико-морфологические характеристики РМЖ были сопоставлены в опухолях с потерей и без потери гетерозиготности. Значимых отличий по проанализированным параметрам в этих группах обнаружено не было.

Заключение. Потеря гетерозиготности наблюдается примерно в половине случаев РМЖ у носителей наследственных дефектов *CHEK2*; частота этого феномена не отличается при трёх разновидностях мутаций.

Ключевые слова: рак молочной железы; наследственная мутация; ген *CHEK2*; потеря гетерозиготности

S.N. Aleksakhina¹, A.G. Iyevleva¹, A.P. Sokolenko¹, S.V. Baskina¹, A.R. Venina¹, E.I. Anisimova², N.A. Akhmedov³,
A.O. Ivantsov¹, Y.V. Belisheva¹, A.P. Cherniakova¹, E.N. Imyanitov^{1,4,5}

Loss of heterozygosity in CHEK2-associated breast cancer

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg

² Mariinskaya City Hospital, St Petersburg

³ Dagestan State University, Makhachkala, Dagestan Republic, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg

⁵ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St Petersburg

Background. CHEK2-associated neoplasms account for a significant proportion of hereditary breast cancer (BC) in Russia. The phenomenon of somatic deletion of the normal allele of a gene affected by a hereditary mutation, or loss of heterozygosity (LOH), is a frequent mechanism of complete inactivation of the corresponding protein, which is realized during the development of hereditary breast carcinomas. The contribution of the LOH phenomenon to the pathogenesis of CHEK2-dependent tumors is poorly understood, and almost all available data concern only one type of mutations — *CHEK2 1100delC*.

The aim of the study was to characterize the frequency of LOH in breast tumor tissues from carriers of the three types of *CHEK2* alterations: *CHEK2 1000delC*, *CHEK2 IVS2+1G>A*, and *CHEK2 del5395*.

Materials and methods. LOH analysis was performed in a group of 50 breast cancer cases from women carrying *CHEK2 1000delC* (n=19), *CHEK2 IVS2+1G>A* (n=12), and *CHEK2 del5395* (n=19) mutations. Detection of LOH was carried out using a combination of methods that directly analyze the mutation locus (allele-specific PCR, Sanger sequencing, digital droplet PCR), and assess the status of single nucleotide polymorphisms surrounding the *CHEK2* gene (digital droplet PCR).

Results. The frequency of the LOH phenomenon in the studied cohort reached 27/50 (54%). Loss of heterozygosity was observed in 10/19 (52.6%) *CHEK2 1000delC*-associated, 6/12 (50%) *CHEK2 IVS2+1G>A*-associated, and 11/19 (57.9%) *CHEK2 del5395*-associated tumors. In one carcinoma from a carrier of the *CHEK2 IVS2+1G>A* alteration, the loss of mutated allele was confirmed. The main clinical and pathological characteristics were compared between tumors with loss and retention of heterozygosity. This comparison did not reveal any significant differences.

Conclusion. Loss of heterozygosity is observed in about half of breast carcinomas arising in *CHEK2* mutation carriers; the frequency of this phenomenon does not differ between three types of *CHEK2* genetic defects.

Key words: breast cancer; hereditary mutation; *CHEK2*; loss of heterozygosity