

УДК 618.11+618.19]-006.04:575.1

СЕЛЕКЦИЯ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ BRCA1-ПРОФИЦИТНЫХ КЛОНОВ КАК МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ ПЛАТИНЫ В BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫХ КАРЦИНОМАХ ЯИЧНИКА

Е.В. Преображенская, А.П. Соколенко, Е.Ш. Кулигина, Е.Н. Имянитов

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Карциномы, возникающие у носительниц мутаций BRCA1, отличаются высокой чувствительностью к препаратам платины вследствие соматической инактивации второго аллеля в опухолевых клетках. Действительно, злокачественные опухоли яичника, ассоциированные с наследственным дефектом BRCA1, хорошо отвечают на неoadъювантную терапию и практически всегда могут быть подвергнуты оптимальной циторедукции. Тем не менее, несмотря на кажущуюся эффективность первичного лечения и продолжение платиносодержащей терапии в адъювантном режиме эта категория новообразований неизбежно рецидивирует. Материалы и методы. Мы сравнили статус второго аллеля BRCA1 в образцах первичной и остаточной (после трех циклов платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии) карцином серозного BRCA1-ассоциированного рака яичника. Результаты. Утрата второго аллеля BRCA1 (LOH, loss-of-heterozygosity) была обнаружена в 19/28 (68%) первичных хемонаивных карциномах яичника. После 3 циклов терапии при анализе резидуальной опухоли в 13 из 19 случаев с LOH мы наблюдали восстановление гетерозиготного статуса BRCA1. Анализ сцепленных SNP показал, что это восстановление обусловлено не вторичной мутацией (т.н. бек-мутацией), а селекцией предсуществовавших BRCA1-профитных клеток. Наличие отдельных «гетерозиготных» клеток в первичной опухоли было подтверждено визуально методом FISH с зондами, комплементарными BRCA1/CEP17. Резидуальная карцинома, как правило, содержит меньшее количество опухолевых элементов, и прецизионная микродиссекция является критичным аспектом данного исследования. Контроль присутствия опухолевой ДНК мы осуществляли путем анализа мутаций TP53. Для четырех случаев с «реверсией» статуса BRCA1 были доступны образцы рецидивных опухолей. В трех из них в ходе бесплатинового периода опухоли вновь вернулись к исходному BRCA1-дефицитному статусу. Заключение. Соматическая утрата второго аллеля BRCA1 не является первым событием молекулярного патогенеза BRCA1-ассоциированных опухолей и происходит, как правило, после возникновения мутаций TP53. Первичные хемонаивные опухоли носителей мутаций BRCA1 содержат единичные BRCA1-профитные клетки. Соотношение между BRCA1-профитными и BRCA1-дефицитными клетками быстро меняется в ходе платиносодержащей терапии и бесплатинового периода. *Работа поддержана грантом РФФ 14-25-00111.*

Ключевые слова: BRCA1 мутация, рак яичника, препараты платины, резистентность.

Литература

1. Sokolenko AP, Savonevich EL, Ivantsov AO, Raskin GA, Kuligina ES, Gorodnova TV, Preobrazhenskaya EV, Kleshchov MA, Tiurin VI, Mukhina MS, Kotiv KB, Shulga AV, Kuznetsov SG, Berlev IV, Imyaninov EN. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Cancer Lett.* 2017 Jul 1;397:127-132. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.036.
2. Gorodnova TV, Sokolenko AP, Ivantsov AO, Iyevleva AG, Suspitsin EN, Aleksakhina SN, Yanus GA, Togo AV, Maximov SY, Imyaninov EN. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015 Dec 28;369(2):363-7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.028.