

O-GE08: PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN BRCA1/2 TỪ MẪU MÔ U CỦA UNG THƯ BUỒNG TRỨNG BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI

Hoàng Anh Vũ¹, Ngô Đại Phú², Lê Thái Khương¹, Phạm Huy Hoà³, Bùi Thị Hồng Nhu³, Võ Thanh Nhân³, Lê Quang Thanh³, Nguyễn Duy Sinh⁴, Hoàng Thành Chí⁵, Nguyễn Đăng Quân⁶, Nguyễn Trọng Bình^{6*}

¹ Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

² Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

³ Bệnh viện Từ Dũ, Thành phố Hồ Chí Minh

⁴ Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park, Thành phố Hồ Chí Minh

⁵ Công Ty TNHH Mekophar, Thành phố Hồ Chí Minh

⁶ Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Các thuốc ức chế enzyme poly ADP-ribose polymerase (PARPi) như olaparib và rucaparib có tác dụng hiệu quả đối với ung thư biểu mô buồng trứng mang đột biến dòng mầm hoặc dòng sinh dưỡng ở gen BRCA1 hoặc BRCA2. Chúng tôi nghiên cứu tính khả thi của kỹ thuật giải trình tự gen thể hệ mới trong việc phát hiện đột biến gen BRCA1 hoặc BRCA2 từ mô u. Phương pháp: Đối tượng nghiên cứu là mẫu mô u FFPE của 101 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng điều trị tại Bệnh viện Từ Dũ. Khảo sát đột biến được thực hiện với bộ kit OncomineTM BRCA Research Assay trên máy giải trình tự Ion Torrent PGM. Kết quả: Có 4 đột biến trên gen BRCA1 gây bệnh (Ser454Ter, Gln541Ter, Arg1751Ter, and Gln1779AsnfsTer14) được phát hiện trong 8 mẫu bệnh nhân khác nhau (7.9%). Ngoại trừ đột biến c.1360_1361delAG (Ser454Ter) của BRCA1 nằm trên exon 11 là đột biến sinh dưỡng, các đột biến còn lại ở exon 11, 20 và 22 là dòng mầm. Thú vị rằng đột biến Arg1751Ter exon 20 của BRCA1 hiện diện ở 4 bệnh nhân không có quan hệ huyết thống, do đó có thể là biến thể có tỉ lệ hiện hành phổ biến trong quần thể người Việt Nam. Kết luận: Phân tích đột biến của mô u bằng giải trình tự thể hệ mới cho phép phát hiện cả đột biến BRCA1/2 dòng mầm và sinh dưỡng.

Từ khóa: BRCA1, BRCA2, Ion Torrent PGM, ung thư biểu mô buồng trứng

DETECTION OF BRCA1/2 MUTATIONS FROM TUMOR TISSUE OF OVARIAN CANCINOMA BY NEXT GENERATION SEQUENCING

Hoang Anh Vu¹, Ngo Dai Phu², Le Thai Khuong¹, Pham Huy Hoa³, Bui Thi Hong Nhu³, Vo Thanh Nhan³, Le Quang Thanh³, Nguyen Duy Sinh⁴, Hoang Thanh Chi⁵, Nguyen Dang Quan⁶, Nguyen Trong Binh^{6*}

¹ Center for Molecular Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City

² University of Science - Vietnam National University Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City

³ Tu Du Hospital, Ho Chi Minh City

⁴ Vinmec Central Park International Hospital, Ho Chi Minh City

⁵ Mekophar Chemical Pharmaceutical Joint Stock Company, Ho Chi Minh City

⁶ Biotechnology Center of Ho Chi Minh City

SUMMARY

Objectives: Recently, several PARPi drugs, such as olaparib and rucaparib, have been approved for ovarian carcinoma with both BRCA1/2 germline and somatic mutations. We ask whether next generation sequencing can reliably detect BRCA1/2 from tumor tissue for that purpose. Methods: We collected tumor tissues from 101 ovarian carcinomas at Tu Du Hospital. The DNAs from 101 samples and a positive control containing the known variants were investigated with multiplex PCR-based targeted next generation sequencing on OncomineTM BRCA Research Assay kit and an Ion Torrent PGM. Results: Four types of pathogenic mutations in BRCA1 (Ser454Ter, Gln541Ter, Arg1751Ter, and Gln1779AsnfsTer14) were detected in 8 unrelated patients (7.9%) belonging to serous and endometrioid carcinoma groups. Except for the c.1360_1361delAG (Ser454Ter) mutation in BRCA1 exon 11 that was somatic, the other mutations in exons 11, 20, and 22 were germline. Interestingly, the recurrent Arg1751Ter mutation in BRCA1exon 20 appeared in 4 patients, suggesting that this is a founder mutation in Vietnamese patients. Conclusion: Mutational analysis of tumor tissue using next generation sequencing allowed the detection of both germline and somatic BRCA1/2mutations.

Key words: BRCA1, BRCA2, Ion Torrent PGM, ovarian carcinoma.

* Author for correspondence: Tel: +84-935255352; E-mail: ntbinh.snn@tphcm.gov.vn