

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 αποτελούν κυρίαρχα μόρια στο μονοπάτι του ομόλογου ανασυνδυασμού. Απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας των πρωτεϊνών αυτών μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια του ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous Recombination Deficiency, HRD) και γονιδιωματική αστάθεια. Η ανάλυση των γονιδίων BRCA1/2 στους όγκους ασθενών, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στους PARP αναστολείς, υποδεικνύοντας έτσι την μεγάλη προβλεπτική αξία των ανωτέρω γονιδίων. Ωστόσο, η εμφάνιση παραλλαγών αναστροφής που αποκαθιστούν την αναγνωσιμότητα του πλαισίου και επαναφέρουν μερικώς ή πλήρως τη λειτουργία της πρωτεΐνης, αποτελούν τον βασικό μηχανισμό επίκτητης αντίστασης σε αυτές τις θεραπείες. Υγρές βιοψίες και τεχνολογίες αλληλούχησης νέας γενιάς χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για την παρακολούθηση της εμφάνισης αυτών των παραλλαγών σε πραγματικό χρόνο. Η κατανόηση του μοριακού τοπίου και της εξέλιξης των παραλλαγών αναστροφής προσφέρει δυνατότητες για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών ώστε να ξεπεραστεί ή να προληφθεί η αντίσταση.

CONTACT

Τσαντικίδη Αικατερίνη
GENEKOR IAE
Email: tsantikidi.k@GENEKOR.com
Phone: 210-6032138
Website: www.genekor.com

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΟΛΥΤΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Παρουσίαση περιστατικού γυναίκας με καρκίνο των ωοθηκών.

Τσαντικίδη Αικατερίνη¹, Τσιατάς Μαρίνος², Καραλής Κωνσταντίνος², Μεταξά-Μαριάτου Βασιλική¹, Μαζούρη Στέλλα¹, Χατζηγιαννίδου-Φλώρου Χρυσήδα¹, Θάνου Ελένη¹, Βλάχου Μαρία¹, Μιχάλα Άρτεμης¹, Παπαδοπούλου Ειρήνη¹, Νασσιούλας Γεώργιος¹.

1 Genekor Ιατρική ΑΕ, 2 Ογκολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παθογόνες μεταλλαγές στα γονίδια *BRCA1/2* αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου όπως του μαστού, ωοθηκών, προστάτη, παγκρέατος και μήτρας. Οι PARP αναστολείς χρησιμοποιούνται ευρέως για τη συντήρηση θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών που έχουν ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και οι όγκοι των οποίων φέρουν μεταλλαγές στα *BRCA1/2* γονίδια ή την υπογραφή HRD. Ωστόσο δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις ανάπτυξης αντίστασης στη θεραπεία με πλατίνα/PARP αναστολείς κυρίως μέσω του μηχανισμού πρόκλησης παραλλαγών αναστροφής στα *BRCA1/2* μεταξύ άλλων HR γονιδίων. Η παρουσίαση του συγκεκριμένου περιστατικού αποσκοπεί στην απόδειξη της κλινικής χρησιμότητας του μοριακού προφίλ του όγκου τόσο για την κατανόηση του μηχανισμού ανάπτυξης αντίστασης στη θεραπεία όσο και για τον επανακαθορισμό των θεραπευτικών επιλογών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Απομονώθηκε DNA από δείγμα ιστού εγκλεισμένου σε παραφίνη με τη χρήση του MagMax Total Nucleic Acid Isolation Kit (ThermoFisher).

PCR

Ο εκλεκτικός πολλαπλασιασμός με PCR πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ειδικούς εκκινητές για την περιοχή του γονιδίου *BRCA2* όπου έχει ανιχνευθεί η συγκεκριμένη παραλλαγή, p.(Arg1190Glnfs*10).

Sanger Sequencing

Η ταυτοποίηση της παραλλαγής έγινε με προσδιορισμό (sequencing) της αλληλουχίας (SeqStudio, ThermoFisher).

NGS

Η αλληλούχηση επόμενης γενιάς (NGS) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Oncology Multi-Gene Variant Assay (GenePlus), το οποίο επιτρέπει την ανίχνευση παραλλαγών σε 1021 γονίδια που σχετίζονται με όγκους και αναδιατάξεις σε 38 γονίδια, στην πλατφόρμα DNBSEQ-G400 (MGI).

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 56 ετών, διαγνώστηκε το 2021 με καρκίνο των ωοθηκών η οποία αφού υποβλήθηκε σε χειρουργείο ολικής υστερεκτομής έλαβε χημειοθεραπεία. Η συγκεκριμένη ασθενής ύστερα από ένα θετικό HRD test στον ιστό (Myriad My Choice), υποβλήθηκε σε ανίχνευση οικογενούς μεταλλαγής στο αίμα της οποίας εντοπίστηκε η *BRCA2* c.3568_3569insA, p.(Arg1190Glnfs*10) που επιβεβαιώνει την κληρονομική προέλευση του ευρήματος. Δύο χρόνια αργότερα ο απεικονιστικός έλεγχος υπέδειξε υποτροπή της νόσου. Ακολούθησε επανέναρξη χημειοθεραπείας με πλατίνα χωρίς όμως ανταπόκριση. Στον ιστό της επαναληπτικής βιοψίας, πραγματοποιήθηκε πολυγονιδιακή ανάλυση κατά την οποία εντοπίστηκε η αρχική *BRCA2* μεταλλαγή. Ταυτόχρονα, ανιχνεύθηκε επιπλέον η παραλλαγή αναστροφής *BRCA2* c.3540_3543delGCAA(p.K1180Nfs*16) *in cis* καθώς και υψηλό ποσοστό απώλειας ετεροζυγωτίας (gLOH=35.77%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

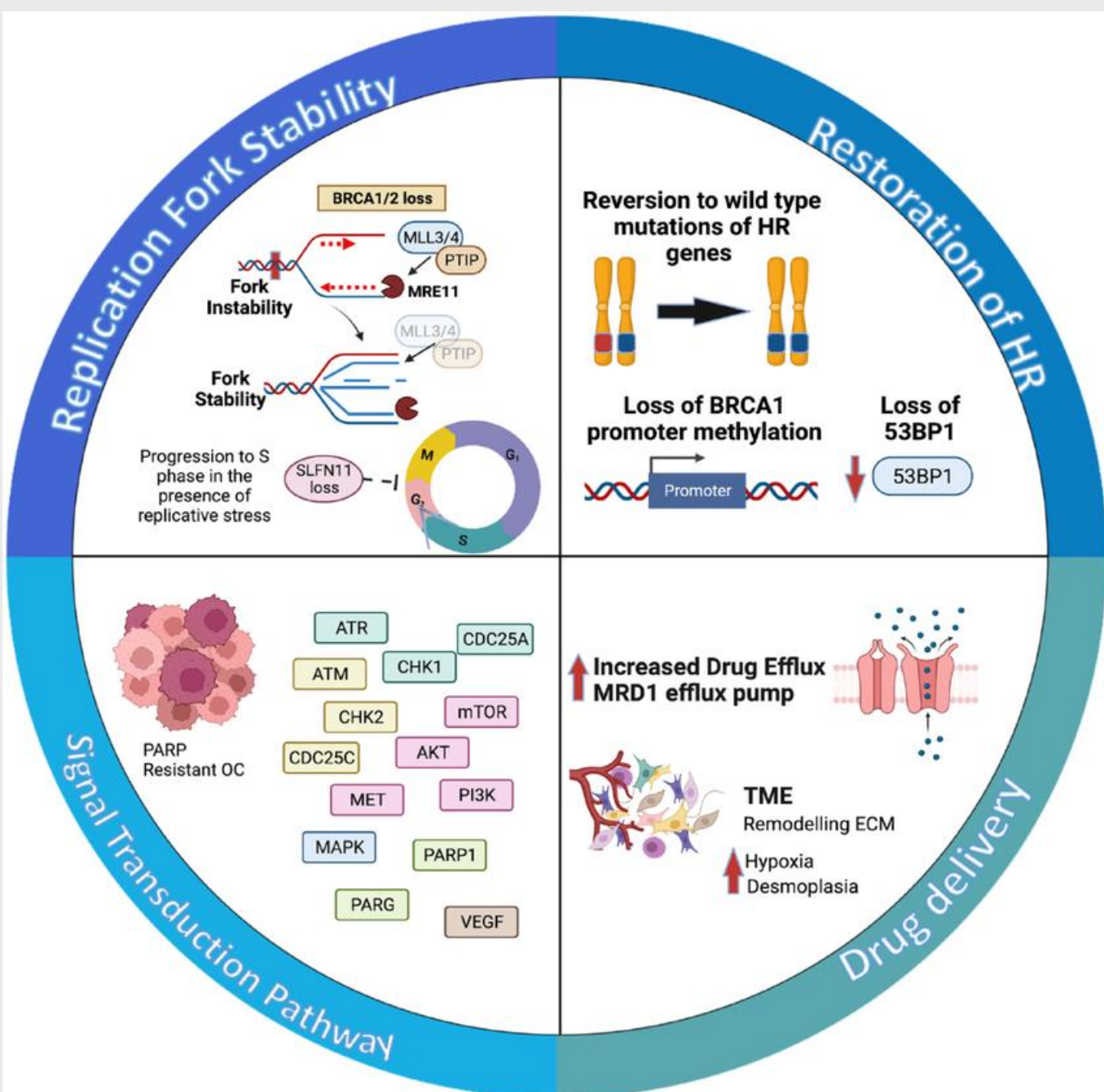
Περίπου το 5% των ασθενών με καρκίνο του μαστού φέρουν κληρονομούμενες παραλλαγές στα γονίδια *BRCA1/BRCA2*. Οι όγκοι αυτοί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι τόσο στη θεραπεία με πλατίνα όσο και στη θεραπεία με αναστολείς της πολυ(αδενοσίνης διφωσφορικής ριβόζης) πολυμεράσης (PARP inhibitors ή PARPi) και αποτελούν σημαντικό πρόβλημα, στη θεραπευτική προσέγγιση ιδιαίτερα των ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Ένας πιθανός μηχανισμός αντίστασης είναι οι παραλλαγές αναστροφής που αποκαθιστούν το πλαίσιο ανάγνωσης, όπως και στο περιστατικό που παραθέτεται. Τρέχουσες προσεγγίσεις αντιμετώπισης της αντίστασης στη θεραπείας εστιάζουν στην συγχορήγηση PARP αναστολέων με άλλους αναστολείς απόκρισης στις βλάβες του DNA, στοχευμένες θεραπείες καθώς και με αναστολείς σημείων ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

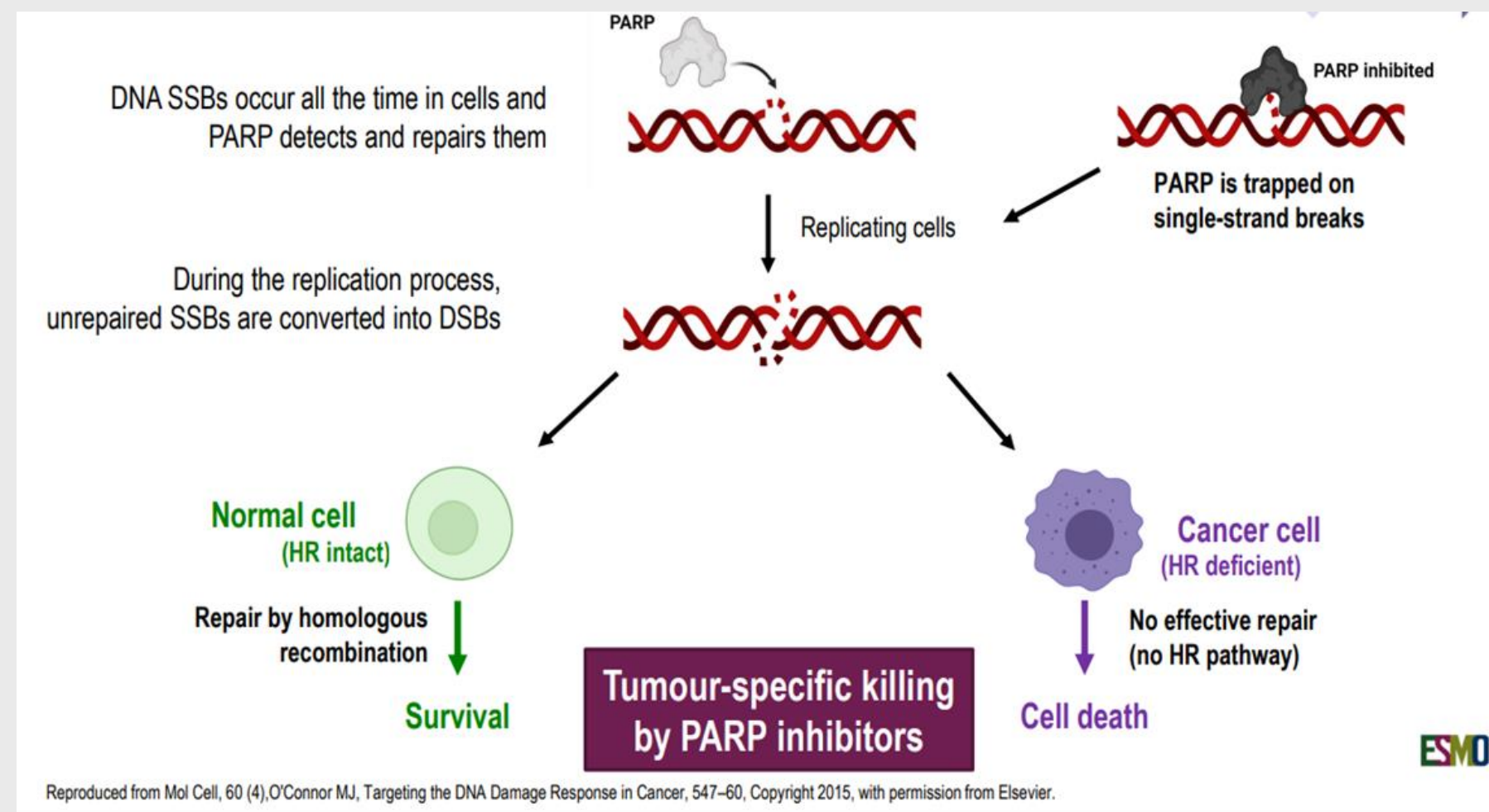
Οι παραλλαγές αναστροφής που προκαλούνται μετά τη λήψη της θεραπείας με πλατίνα ή με PARP αναστολείς ευθύνονται για την ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία καθώς αντισταθμίζουν την επίδραση της αρχικής μεταλλαγής. Η πολυγονιδιακή ανάλυση οδήγησε τόσο στον προσδιορισμό του μοριακού προφίλ του όγκου, όσο και στην ανίχνευση του μηχανισμού αντίστασης στη συγκεκριμένη ασθενή.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Jain, A., Barge, A. & Parris, C.N. Combination strategies with PARP inhibitors in BRCA-mutated triple-negative breast cancer: overcoming resistance mechanisms. *Oncogene* 44, 193–207 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41388-024-03227-6>
- Pettitt SJ, Frankum JR, Punta M, Lise S, Alexander J, Chen Y, Yap TA, Haider S, Tutt ANJ, Lord CJ. Clinical BRCA1/2 Reversion Analysis Identifies Hotspot Mutations and Predicted Neoantigens Associated with Therapy Resistance. *Cancer Discov.* 2020 Oct;10(10):1475-1488. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1485. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699032; PMCID: PMC7611203.
- Murciano-Goroff, Y.R., Schram, A.M., Rosen, E.Y. et al. Reversion mutations in germline BRCA1/2-mutant tumors reveal a BRCA-mediated phenotype in non-canonical histologies. *Nat Commun* 13, 7182 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34109-8>
- Veneziani, Ana & Scott, Clare & Wakefield, Matthew & Tinker, Anna & Lheureux, Stéphanie. (2023). Fighting resistance: post-PARP inhibitor treatment strategies in ovarian cancer. *Therapeutic advances in medical oncology.* 15. PMID: 36872947 PMCID: PMC9983116 DOI: 10.1177/17588359231157644



Εικόνα 1. Μηχανισμοί αντίστασης στους αναστολείς PARP (PARPi) (PMID: 36872947)



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης των PARP αναστολών (PMID: 26590714)