

**GENETIC CHANGES RESULTING IN BREAST AND
OVARIAN CANCERS IN *BRCA1/2* NEGATIVE FAMILIES
IN THAILAND**

MALINEE PONGSAVEE

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(MEDICAL TECHNOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2006

ISBN 974-04-7445-4

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

วิเคราะห์การผันแปรภายใน regulatory regions ของยีน *BRCA1* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม/รังไข่ที่ถ่ายทอดในคนไทยซึ่งไม่พบการกลายพันธุ์ใน coding regions

(GENETIC CHANGES RESULTING IN BREAST AND OVARIAN CANCERS IN *BRCA1/2* NEGATIVE FAMILIES IN THAILAND)

มาลินี พงศ์เสวี 4336818 MTMT/D

ปร.ค. (เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : พิมพ์ฉมา ปัทมสิริวัฒน์, Ph.D., Grady F. Saunders., Ph.D., พรชัย โอเจริญรัตน์, MD., Ph.D., สง่า พัฒนากิจสกุล, D.Med.Sc.

บทคัดย่อ

การเกิดมิวเตชันที่ยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ทำให้เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม/รังไข่และมะเร็งชนิดอื่นสูงถึง 30-70% งานวิจัยนี้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงเบสในบริเวณนอกส่วนการถอดรหัสโปรตีน (Translation) ของยีน *BRCA1* (5' และ 3'UTR) ในครอบครัวคนไทยที่เป็นมะเร็งเต้านม/รังไข่ ที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์และไม่พบมิวเตชันที่บริเวณเอกซอนของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* จำนวน 20 ครอบครัวพบว่าที่บริเวณ 3'UTR ของยีน *BRCA1* มีการเปลี่ยนแปลงของเบสที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 424 (G>T) และ นิวคลีโอไทด์ 1290 (C>T) โดยพบการเปลี่ยนแปลงใน 2 รูปแบบ คือ (1) มีการเปลี่ยนแปลงทั้งสองอัลลีลของยีน *BRCA1* ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 424 และ 1290 และ (2) มีการเปลี่ยนแปลงในอัลลีลเดียวเท่านั้นของยีน *BRCA1* ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 424 และ 1290 ผลการศึกษาด้วยเทคนิค Luciferase assay จากเซลล์ที่ได้รับ luciferase gene construct ที่ประกอบด้วย mutant 3'UTR ดังกล่าวพบว่าการเปลี่ยนแปลงทั้งสองแบบนี้ อาจมีผลต่อขบวนการหลังการทรานสคริปชันและประสิทธิภาพในการผลิตโปรตีนของยีนลดลง การทดสอบทางสถิติชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงของเบสในรูปแบบที่ 1 มีความสัมพันธ์กับการเกิดเป็นโรคมะเร็งเต้านม/รังไข่ ที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ ($P = 0.007$) และสัมพันธ์กับ ชนิดของโรคมะเร็ง ($P < 0.001$) การเปลี่ยนแปลงของเบสที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 424 และ 1290 ที่บริเวณ 3'UTR ของยีน *BRCA1* น่าจะเกี่ยวข้องต่อการเป็นโรคมะเร็งเต้านม/รังไข่ที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ในคนไทย.

161 หน้า. ISBN 974-04-7445-4

**GENETIC CHANGES RESULTING IN BREAST AND OVARIAN CANCERS
IN *BRCA1/2* NEGATIVE FAMILIES IN THAILAND**

MALINEE PONGSAVEE 4336818 MTMT/D

Ph.D. (MEDICAL TECHNOLOGY)

THESIS ADVISORS: PIMPICHA PATMASIRIWAT, Ph.D., GRADY F.
SAUNDERS, Ph.D., PORNCCHAI O-CHAROENRAT, MD., Ph.D., SA-NGA
PATTANAKITSAKUL, D.Med.Sc.**ABSTRACT**

BRCA1 and *BRCA2* are involved in important cellular processes including DNA damage repair and transcriptional regulation. Germline mutations within these genes are relatively high penetrant, carrying a 30-70% lifetime risk for the predisposed individuals to breast, ovarian and other cancers. *BRCA1* genetic variations at the 5' and 3' untranslated regions (UTR) may be important in functional change of this gene. Twenty-four individuals from twenty Thai families with familial breast/ovarian cancer, or isolated early onset cancer were analysed for the variations. All of the patients had been previously analysed and determined as having *BRCA1/2* mutation negative in all exonic regions and splice junctions of the *BRCA1* gene. Two single nucleotide polymorphisms (SNPs) at *BRCA1*-3'UTR : nt.424 G>T and nt.1290 C>T and two DNA variant patterns were found : (1) nt.424 (TT)/1290 (TT) and (2) nt.424 (GT)/1290 (CT). These two SNPs were analysed in 103 unaffected Thais. Genotypic frequency 424TT/1290TT in the cancer patients was triple that seen in the unaffected Thais. Luciferase assays of type (1) and type (2) variant patterns at *BRCA1*-3'UTR showed an obvious reduction in luciferase activity. The changes due to these 3'UTR variations suggest abnormal post - transcriptional processing or reduction of *BRCA1* gene expression. The DNA variations were also analysed in the nineteen families of *BRCA1/2* mutation positive in all exonic regions and splice junctions of the genes. Only one DNA variant pattern, nt.424 (GT)/1290 (CT), was observed in this group. The results obviously suggest cancer association of genotype 424TT/1290TT (P = 0.007). The cancer types are associated with genotype 424TT/1290TT (P < 0.001). There is no DNA variation at 5'UTR. Accumulation of DNA variations at these 3'UTR regions of *BRCA1* may be involved in Thai breast and ovarian carcinogenesis.

KEY WORDS : *BRCA1* GENE MUTATION / 3'UNTRANSLATED REGION /
3'UTR / *BRCA1* VARIANTS / BREAST CANCER/
OVARIAN CANCER

161 P. ISBN 974-04-7445-4