مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره هشت، آبان ۱۳۹۷
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۲۱

شناسایی جهش های جدید در اگزون ۱۱ ژن *BRCA1* در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارثی

سیدمحسن میراسمعیلی[۱*]، سیدمهدی کلانتر[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان در سراسر جهان است. *BRCA1* یک سرکوب کننده تومور است که در تعمیر DNA آسیب دیده نقش دارد. یکی از عوامل خطر مهم سرطان پستان، سابقه خانوادگی است حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از موارد سرطان پستان سابقه خانوادگی دارند. ژن *BRCA1* شامل ۲۴ اگزون است که پروتئینی با ۱۸۶۳ اسید آمینه تولید می‌نماید. بزرگ ترین اگزون این ژن، اگزون ۱۱ می باشد و بیشترین جهش های مرتبط با بیماری در آن یافت شده است. جهش های وراثتی ژن *BRCA1* درعمده موارد سرطانی ارثی سرطان پستان نقش دارند. نقص در ژن *BRCA1* در خانواده های مبتلا به سرطان پستان به عنوان یک فاکتور خطر می باشد. لذا هدف از این مطالعه برررسی وجود جهش در ژن *BRCA1 در مبتلایان به سرطان پستان می باشد.*

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی از بین ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان نمونه خون جمع آوری گردید. از بین بیماران ۴۰ زن دارای سابقه خانوادگی بودند و پس از استخراج DNA، اگزون ۱۱ ژن *BRCA1 با* تکنیک PCR-SSCP و توالی یابی مستقیم مورد بررسی قرار گرفتند و نتیجه تغییرات با شبیه سازی رایانه ای با نرم افزارهای PolyPhen-2 و Mutant Suite مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: پس از توالی یابی نمونه هایی که دارای شیفت باندی بودند، دو جهش جدید بدمعنی c.3059CCA>CTA (p.Pro1020Leu) و c.3074ACA>ATA (p.Thr1025Ile) در بیماران دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان شناسایی شد. تحلیل های رایانه ای بر عملکرد پروتئین مشخص کرد که جهش c.3074C>T بر ساختار پروتئین تاثیر می گذارد و احتمالاً مخرب می باشد.

نتیجه‌گیری: غربالگری جهش ژن *BRCA1* می تواند در مدیریت درمان بیماران و خانواده های آنها کمک کند. و لذا برای خانواده هایی که در معرض سرطان هستند غربالگری ژنتیکی می تواند به آنها کمک کند هم چنین در صورت لزوم انجام آزمایشات برای پیشگیری زود هنگام از ابتلا به سرطان، یا اگر لازم باشد اقدامات لازم را برای کاهش خطر انجام دهند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان خانوادگی، ژن *BRCA1*، توالی یابی مستقیم DNA، اگزون ۱۱، پلی مورفیسم

ارجاع: میراسمعیلی سیدمحسن، سیدمهدی کلانتر. **شناسایی جهش های جدید در اگزون ۱۱ ژن** BRCA1 **در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارثی** . مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۸): ۳۹-۷۳۳.

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده فنی مهندسی، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران
۲- پژوهشکده تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۲۵۰۸۶۷۴، پست الکترونیکی: smm230@gmail.com، کد پستی: ۸۹۱۹۶۹۷۴۵۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]

مقدمه

شایع ترین بدخیمی در زنان سرطان پستان است. ژن *BRCA1* یک ژن سرکوب کننده تومور است که در بهبود آسیب DNAدخیل است (۳-۱). سابقه خانوادگی یک عامل خطر مهم برای سرطان پستان می باشد. حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از موارد سرطان پستان دارای سابقه خانوادگی قبلی هستند. ژن *BRCA1* دارای سه دومین مهم عملکردی می باشد، دومین یوبی کوئیتین لیگاز (RING domain) در انتهای آمینی، دومین سیکنال گرد هم آوری هسته ای (NLS) در وسط و دومین BRCT (BRCA1 C-terminal) در انتهای کربوکسیلی (۶-۴). این ژن شامل ۲۴ اگزون است که پروتئینی با ۱۸۶۳ اسیدهای آمینه کد می کند (۱). جهش های وراثتی ژن *BRCA1* درعمده موارد سرطانی ارثی سرطان پستان نقش دارند. نقص در ژن *BRCA1* به عنوان یک خطر بالقوه سرطان فامیلی در نظر گرفته می شود. غربالگری و تشخیص جهش در ژن *BRCA1* در مدیریت پزشکی بیماران و خانواده های آن ها کمک کند. پلی مورفیسم های موجود در ژن های سرکوب کننده تومور و ژن های تعمیر DNA از فاکتورهای خطر در سرطان پستان می باشند.

در مطالعات بالینی بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان چندین جهش در ارتباط با سرطان پستان گزارش شده است. از این قبیل جهش ها می توان به از c.2311T>C ، c.3113A>G، c.4308T>C، c.4837A>G، c.2612C>T، c.3119G>A، c.3548A>G، c.5213G>A اشاره کرد، تمامی این جهش ها قبلاً در سایر جمعیت ها نیز گزارش شده است (۹–۷). بنابراین، هدف این مطالعه با توجه به نقش جهش های ژن *BRCA1* در موارد ارثی سرطان پستان، بررسی جهش در ژن *BRCA1* در خانواده های مبتلا به سرطان پستان به عنوان یک فاکتور خطر می باشد.

روش بررسی

شرکت کنندگان

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان که به مراکز درمانی یزد مراجعه نمودند صورت گرفت. جهت نمونه گیری با مراجعه به مراکز درمانی و بیمارستان های شهر یزد و هماهنگی های لازم نمونه گیری صورت گرفت. در مجموع از ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان نمونه خون جمع آوری گردید که بین بیماران ۴۰ زن دارای سابقه خانوادگی بودند بیماران در زمان تشخیص زیر ۵۱ سال (با میانگین سنی۶/۷± ۴۶/۱) سن داشتند. از همه شرکت کنندگان پس از آگهی از روند مطالعه و پس از اخذ رضایت کتبی نمونه خون محیطی در لوله های حاوی EDTA جمع آوری شد.

استخراج DNA ژنومی و PCR-SSCP

پس از جمع آوری نمونه ها، DNA ژنومی با استفاده از کیت PrimePrep (Genet Bio, Korea) بر اساس پروتکل تولید کننده استخراج گردید. اگزون ۱۱ ژن *BRCA1* با استفاده از جفت پرایمرهایی که صحت عملکردشان در مطالعات قبلی مورد استفاده قرار گرفته بودند (۱۰) تکثیر گردید. مخلوط ۲۵ماکرولیتری PCR ، شامل ۱۲/۵ ماکرولیتر مستر میکس ۸/۵ ماکرولیتر آب و ۲ ماکرولیتر مخلوط پرایمر بود. برای واکنش نهایی، یک ماکرولیتر DNA اضافه شد.

واکنش PCR با دمای دیناراسیون اولیه ۹۴°C در مدت ۴ دقیقه اجرا شد و به دنبال آن ۳۲ سیکل با دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه انجام شد، دمای اتصال برای هر پرایمر به مدت ۱۶ ثانیه و پس از آن در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۱ دقیقه سنتز صورت گرفت و مرحله نهایی سنتز برای مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد انجام گرفت.

تکنیکPCR-SSCP

این تکنیک بر پایه حرکت الکتروفورتیک DNA تک رشته ای می باشد(۱۱). پنج ماکرولیتر از محصول PCR بوسیله حرارت در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۷ دقیقه با استفاده از ۵ ماکرولیتر رنگ SSCP (۹۵٪ فرمامید، ۰/۰۵٪ بروموفنول آبی و ۰/۰۵٪ زایلن سیانول) دناتوره شده وسپس، به مدت ۸ دقیقه به سرعت در یخ خنک گردید و سپس ۵ ماکرولیتر از مخلوط در ژل پلی آکریل آمید- بیس اکریل آمید ۸ ٪ بارگذاری شده و با الکتروفورز در بافر TBEدر ولتاژ ثابت ۱۰۰ ولت به مدت ۱۴-۱۸ ساعت الکتروفورز گردید. در نهایت، قطعات DNA بروش رنگ آمیزی نقره قابل مشاهده شدند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]

توالی یابی مستقیم و تجزیه و تحلیل آماری

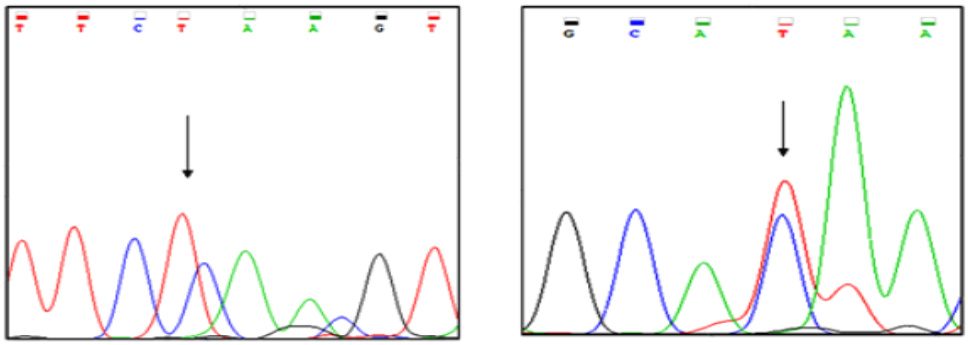
قطعات DNA که در ژل SSCP دارای شیفت باندی بودند برای توالی یابی مستقیم DNA مورد استفاده قرار گرفتند و نتایج حاصل با کمک نرم افزار های Chromas version 2.33 با توالی مرجع (NG_005905.2) مورد ارزیابی قرار گرفت. بررسی اثر جانشینی نوکلئوتیدی در ساختار پروتئین توسط نرم افزارهای PolyPhen-2 و Mutant Suite صورت گرفت.

ملاحظات اخلاقی

دراین تحقیق ملاحظات اخلاقی مورد تایید معاونت پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یزد قرار گرفته است. کد اخلاق (IR.SSU.MEDICINE.REC.1394.247).

نتایج

جهش در اگزون ۱۱ ژن *BRCA1* در بیمارانی که با تکنیک PCR-SSCP دارای شیفت باندی بودند (شکل ۱) با توالی‌یابی مستقیم DNA، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند. از بین بیماران دو بیمار دارای جهش جدید در اگزون ۱۱ بودند (شکل ۲). بیماران مبتلا به جهش c.3074C> T پنجاه ساله بود و مادر و عمه مادرش بخاطر ابتلا به سرطان پستان به ترتیب در سن ۶۰ و ۵۰ سالگی فوت کرده بودند. آزمون هیستولوژیک نشان داد که او دارای تومور درجهI ، + ER و + PR است. تغییر نوکلئوتید در کدون ۱۰۲۵ (ACA> ATA) منجر به جایگزینی ترئونین توسط ایزولوسین می شود. بیمار دیگر با جهش جدید ۴۰ ساله بود و مادر و خاله اش نیز به علت سرطان پستان در سن ۶۰ و ۵۵ سالگی فوت کرده اند. هم چنین پدرش وی از سرطان ریه رنج می برد. آزمون هیستولوژیک نشان داد که او دارای تومور درجه II ، + ER و + PR است. با توجه به جایگزینیc.3059C>T، کدون CCA به CTA تغییر می‌یابد و منجر به جایگزینی پرولین با لوسین (Pro1020Leu) می گردد. تجزیه و تحلیل اثر عملکردی این جهش جدید با PolyPhen-2 پیش بینی می کند که تغییر Thr1025Ile احتمالاً با امتیاز ۰/۹۳ (حساسیت ۰/۸۱؛ اختصاصیت:۰/۹۴) مضر می باشد (شکل۳). نرم افزار I-mutant پیش‌بینی کرد که مقدار DGG Free Energy change *value* برای جهش p.Thr1025Ile برابر با kcal/mol ۱/۵۶- می‌باشد به سبب کاهش پایداری می‌شود .هم چنین تجزیه و تحلیل سیلیکا نشان داد که جهش Pro1020Leu با امتیاز ۰/۰۲۹ خوش خیم می باشد (حساسیت ۰/۹۵؛ اختصاصیت۰/۸۲) و مقدار DGG برای جهش Pro1020Leu میزان kcal/mol ۰/۳۹ می باشد که به معنای افزایش ثبات پروتئین تعبیر می گردد.

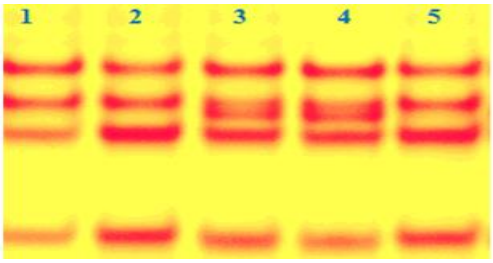


شکل ۱: تصویر ژل SSCP یکی از محصولات PCR در ۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان.

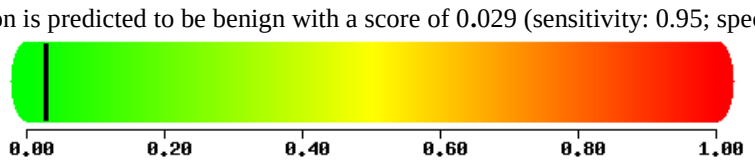
همان طور که مشاهده می شود نمونه های ۳ و ۴ در ردیف دوم دارای شیفت باندی هستند (یک بخش دوتایی در وسط).

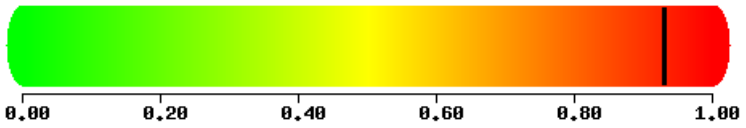
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]



شکل ۲: جهش جدید در اگزون ۱۱ ژن *BRCA1*. جهش نقطه ای در نوکلئوتید c.3059C> T و c.3074C> T شناسایی شد که تغییر کدون CCA> CTAو ACA> ATA را باعث می شوند. همان طور که در شکل مشاهده می شود افراد دارای جهش به صورت هتروزیگوت می باشند.





شکل ۳: بررسی تاثیر جهش های جدید بر ساختار پروتئین BRCA1.

شکل بالا تاثیر خنثی جهش Pro1020Leu را نشان می دهد و شکل پایین تاثیر مخرب جهش p.Thr1025Ile را بر ساختار پروتئین نشان می دهد

بحث

بررسی های ما در پایگاه های HGVS و BIC سبب شد تا به این نتیجه برسیم که دو جهش جدید در اگزون ۱۱ *BRCA1* در دو زن ایرانی جهشی جدید می باشد است. دسترسی به تعداد بالای نمونه و همچنین محدود بودن منطقه مورد بررسی و فوت مبتلایان به سرطان پستان در اغلب خانواده ها از محدودیت های این مطالعه بودند. اگزون ۱۱ بزرگ ترین اگزون ژن *BRCA1* است و طیف گسترده ای از جهش های مختلف این ژن در اگزون ۱۱ مشاهده شده است. نتایج به دست آمده نشان می دهد که p.Thr1025Ile ساختار، پایداری و عملکرد پروتئین *BRCA1* را مختل می کند. نقص عملکرد *BRCA1* به عنوان سرکوب کننده تومور در چند گزارش بالینی آمده است (۱۲-۹). تمام بیماران انتخاب شده با سرطان پستان زیر ۵۱ سال داشتند. همان طور که قبلاً گزارش شد، سن تشخیص و مرحله بالینی تومور با جهش در *BRCA1* مرتبط است (۱۵-۱۳). اگزون ۱۱ ژن *BRCA1* دارای دو سیگنال سایت است که در نزدیکی هسته قرار دارد و لازم است که با RAD50، RAD51، RB و c-Myc ارتباط برقرار نماید (۱۸-۱۶) . در این اگزون جهش های مختلفی گزارش شده است که برروی ساختار پروتئین *BRCA1* تاثیرگذار است. در مطالعه ای که توسط زور و همکارانش در سال ۲۰۱۸ صورت گرفته است چند نمونه جهش در این اگزون یافت شده است که اثر پاتوژنیک داشته و باعث کوچک شدن ساختار پروتئین می شود (۹). از طرف دیگر در مطالعه‌ای که در جمعیت ایرانی صورت گرفته است با بررسی اگزون ۱۱ و ۲۰ ژن *BRCA1* در بیماران دارای سابقه خانوادگی با تکنیک ریل تایم هیچ گونه جهشی یافت نگردید (۱۹). از آن جایی که این ژن با ژن های دیگر در تعمیر و پایداری ژنوم مشارکت دارد و می تواند در به عنوان یکی از عوامل خطر در ایجاد سرطان های دیگری چون سرطان تخمدان و پروستات تاثیرگذار باشد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]

بررسی هایی صورت گرفته است که جهش هایی نیز در این ژن در بیماران مختلف یافت شده است (۲۴–۲۰). لذا برخی جهش هایی که در نواحی اگزونی این ژن روی می دهند، می توانند در ساختار پروتئین تاثیرگذار بوده و این تغییر ساختاری بر روی *فعالیت BRCA1* و یا محل قرارگیری آن تأثیر گذارده که درنتیجه فرآیند تعمیر DNA دچار اختلال می‌گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به این که عواملی که باعث سرطان پستان می‌شوند به طور کامل مشخص نمی باشند لذا شناسایی جهش های جدید نشان گر خوبی برای شناسایی بیماران سرطانی در گروه های پرخطر می باشند. هم چنین شناسایی هرچه بیشتر جهش های موجود در ژن های تاثیرگذار در سرطان و فراوانی آن ها و پیش‌بینی اختلالات ناشی از آن ها می‌تواند در ارزیابی جوامع مبتلا و مشاوره ها و روش های درمانی موثرتر کمک کننده باشد.

سپاسگزاری

از مسئولین محترم دانشگاه علم وهنر و دانشگاه علوم پزشکی یزد که شرایط مالی و امکانات لازم برای انجام این پژوهش را فراهم آوردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض در منافع: نویسندگان مقاله اظهار می دارند که در نوشتن مقاله سهم یکسانی داشته و هیچگونه تعارضی در منافع وجود ندارد.

References:

1- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S, et al. ***A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.*** Sci 1994; 266(5182): 66-71.

2- Li ML, A.Greenberg. R. ***Links between genome integrity and BRCA1 tumor suppression.*** Trends Biochem Sci 2012; 37(10): 418-24.

3- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. ***Cancer statistics, 2008***. CA Cancer J Clin 2008; 58(2): 71-96.

4- Morris JR, Pangon L, Boutell C, Katagiri T, Keep NH, Solomon E. ***Genetic analysis of BRCA1 ubiquitin ligase activity and its relationship to breast cancer susceptibility.*** Hum Mol Genet 2006; 15(4): 599-606.

5- Zhang H, Somasundaram K, Peng Y, Tian H, Zhang H, Bi D, et al. ***BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity***. Oncogene 1998;16(13):1713-21.

6- Huyton T, Bates PA, Zhang X, Sternberg MJE, Freemont PS. ***The BRCA1 C-terminal domain: structure and function.*** Mutat Res Repair 2000; 460(3): 319-32.

7- Forat-yazdi M, Neamatzadeh H, Sheikhha MH, Zare-Shehneh M, Fattahi M. ***BRCA1 and BRCA2 Common Mutations in Iranian Breast Cancer Patients : a Meta Analysis.*** Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(3): 1219-24. [Persian]

8- Keshavarzi F, Javadi GR, Zeinali S. ***BRCA1 and BRCA2 germline mutations in 85 Iranian breast cancer patients.*** Fam Cancer 2012; 11(1): 57-67.

9- Zoure AA, Slaoui M, Bambara HA, Sawadogo AY, Compaoré TR, Mzibri M El, et al. ***BRCA1 c.68_69delAG (exon2), c.181T>G (exon5), c.798_799delTT and 943ins10 (exon11) mutations in Burkina Faso*** 2018; 9:11-5.

10- Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK,

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]

Shinzato JY, dos Santos CC, Zeferino LC, et al. ***Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history***. Sao Paulo Med J 2005; 123(4):192-7.

11- Ruść A, Kamiński S. ***Prevalence of complex vertebral malformation carriers among Polish Holstein-Friesian bulls***. J Appl Genet 2007; 48(3): 247-52.

12- Wang B. ***BRCA1 tumor suppressor network: focusing on its tail. Cell Biosci.*** BioMed Central Ltd 2012; 2(1): 6.

13- Chen XR, Zhang WZ, Lin XQ, Wang JW. ***Genetic instability of BRCA1 gene at locus D17S855 is related to clinicopathological behaviors of gastric cancer from Chinese population***. World J Gastroenterol 2006; 12(26): 4246-9.

14- Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. ***Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2.*** Genet Med 2010; 12(5): 245-59.

15- Blay P, Santamaría I, Pitiot AS, Luque M, Alvarado MG, Lastra A, et al. ***Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast and ovarian cancer families from Asturias (Northern Spain).*** BMC Cancer 2013; 13: 243.

16- Drost R, Jonkers J. ***Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer. Oncogene***. Oncogene 2014; 33(29): 3753-63.

17- Henderson BR. ***The BRCA1 Breast Cancer Suppressor: Regulation of Transport, Dynamics, and Function at Multiple Subcellular Locations.*** Scientifica (Cairo) 2012; 2012: 796808.

18- West SC. ***Molecular views of recombination proteins and their control.*** Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4(6): 435-45.

19- Sarvar F, Nekoeian R, Saei Rad S, Gharavi MJ, Tehrani M, Taherabadi MS, et al. ***Evaluating the most common mutation in BRCAI and BRCA2 genes in women who had mothers with brest cancer and controls.*** J Maz Uni Med Sci 2016; 26(141): 137-42. [Persian]

20- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. ***Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers.*** J Natl Cancer Inst 2009; 101(2): 80-7.

21- Chehade R, Pettapiece-Phillips R, Salmena L, Kotlyar M, Jurisica I, Narod SA, et al. ***Reduced BRCA1 transcript levels in freshly isolated blood leukocytes from BRCA1 mutation carriers is mutation specific.*** Breast Cancer Res 2016;18(1): 87.

22- Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Górski B, Domagała P, Cybulski C, et al. ***Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer.*** J Clin Oncol 2013; 31(26): 3191-6.

23- Yao L, Sun J, Zhang J, He Y, Ouyang T, Li J, et al. ***Breast cancer risk in Chinese women with BRCA1 or BRCA2 mutations.*** Breast Cancer Res Treat 2016; 156(3): 441-5.

24- Casilli F, Di Rocco ZC, Gad S, Tournier I, Stoppa-Lyonnet D, Frebourg T, et al. ***Rapid detection of novel BRCA1 rearrangements in high-risk breast-ovarian cancer families using multiplex PCR of short fluorescent fragments.*** Hum Mutat 2002; 20(3): 218-26.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 8 | Nov 2018
Received: 16 Aug 2018
Accepted: 13 Oct 2018

Detection of a novel mutations in Exon 11 of BRCA1 gene in the patients with hereditary breast cancer

Seyed Mohsen Miresmaeili[*1], Seyed Mehdi Kalantar[2]

Original Article

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide. BRCA1 is a tumor suppressor gene that is involved in DNA-damage repair. One of the significant risk factors of breast cancer is the family history. BRCA1 gene consists of 24 exons that encode a protein with 1863 amino acids. Exon 11 is the largest exons and most of the disease-linked mutations have been found in it. Inherited mutations in the BRCA1 gene are constituted for the major hereditary breast cancer cases. Deficiency in BRCA1 gene was considered to be a high risk in the families with breast cancer. The goal of this study was to evalute mutation in *BRCA1* gene in the patients with breast cancer.

Methods: In this study, blood samples were collected from 200 breast cancer patients. 40 patients suffer from hereditary breast cancer, after DNA extraction, exon 11 of BRCA1 genes were evaluated by PCR-SSCP technique followed by direct sequencing and the result of the changes was evaluated by in silico analysis.

Results: The samples, showing mobility shift on SSCP analysis, were used for direct DNA sequencing, two new missense mutations c.3059C>T (p.Pro1020Leu) and (p.Thr1025Ile) c.3074C>T were detected in the patients with hereditary breast cancer. In silico analysis on protein function revealed that the mutation c.3074C>T effected on protein structure and predicted to be possibly damaging.

Conclusion: Screening of the BRCA1 gene mutation can help to manage the treatment of the patients and their families. Therefore, for families exposed to cancer, genetic screening can help family members know if they need tests to look for cancer early, or if they should take steps to reduce their risk.

Keywords: Breast Cancer, BRCA1 gene, DNA Sequencing, Exon11.

Citation: Miresmaeili SM, Kalantar SM. **Detection of a novel mutations in Exon 11 of BRCA1 gene in the patients with hereditary breast cancer.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(8): 733-39

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-09-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i8.244]

[1]Department of Biology, Science and Arts University, Yazd, Iran
[2]Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09132508674, **email:** smm230@gmail.com