



Il test BRCA 1/2 , nuove frontiere diagnostiche per la prevenzione dei tumori

A cura del dr. D. Labella

BRCA 1/2

Multiplex Mutagenically Separated PCR è un rapido sistema messo a punto per lo screening e l'identificazione delle tre mutazioni comuni e più frequentemente riscontrate sui geni BRCA1-2 associate al rischio di insorgenza del tumore della mammella e delle ovaie. Le mutazioni ricercate sono: **BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC, BRCA2 6174delT** , attraverso una multiplex Competitive PCR dove in reazione si trovano sia il primer che riconosce l'allele portatore della mutazione sia il primers che riconosce l'allele wild type. Il pattern elettroforetico ottenuto dopo la PCR ci indica la presenza o l'assenza di queste mutazioni. Nonostante sia possibile che più mutazioni siano sorte in maniera indipendente in famiglie differenti, le analisi genetiche dimostrano la presenza di un effetto "fondatore" per alcune mutazioni di BRCA 1 e BRCA 2, cioè dove l'origine è da ricondurre ad un antenato comune. L'esempio più straordinario è dato dagli ebrei Ashkenazi, dove è stato evidenziato che la stessa mutazione (esone 2, 185 del AG) è presente in circa il 28% delle donne Ashkenazi affette da carcinoma prima dei 42 anni e nel 30% delle donne con carcinoma diagnosticato tra i 42 e 50 anni e con familiarità per cancro della mammella o dell'ovaio.

L'identificazione di geni correlati con la suscettibilità ereditaria al tumore della mammella ha dato le basi per il riconoscimento, tra i pazienti con cancro ed i loro parenti, di quegli individui che portano alterazioni germinali di questi geni. Il riconoscimento della componente genetica è di grande importanza per indirizzare questi pazienti verso protocolli terapeutici mirati ed indirizzare i loro parenti (probandi) ad adeguati programmi di sorveglianza. Attualmente, l'efficacia degli screening di prevenzione per il tumore della mammella, specialmente in donne giovani, è fortemente dibattuta.

Il più vasto studio mai effettuato sui rischi di tumore ereditario dovuti alle mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 ha confermato che i tumori del seno e delle ovaie rappresentano le maggiori preoccupazioni per le famiglie coinvolte. I ricercatori hanno inoltre verificato che le famiglie che presentano mutazioni di BRCA1/2 sono anche a maggior rischio di tumori del pancreas, della prostata e dello stomaco.

Lo studio, pubblicato sul numero del 15 novembre della rivista "Annals of Oncology", si basa sull'aggiornamento 2002 dello Swedish Family-Cancer Database, che contiene dati su tutti gli individui nati in Svezia dopo il 1931 e sui loro genitori biologici (per un totale di 10,2 milioni di persone). Quasi 948.000 famiglie con almeno tre generazioni sono state classificate secondo i criteri clinici proposti dal consorzio tedesco per i tumori ereditari del seno e delle ovaie, allo scopo di studiare le mutazioni di BRCA1/2.

Di recente è stato meglio definito il ruolo del gene BRCA1, il gene ben noto per il suo coinvolgimento nel cancro al seno, nelle cellule normali. La notizia, data sul numero di luglio della rivista Nature Structural & Molecular Biology da Junjie Chen del Mayo Clinic and Foundation, a Rochester, ha importanti implicazioni sulla comprensione del funzionamento delle cellule sane e potrebbe suggerire nuove terapie contro il cancro.

BRCA1 è un gene appartenente ad una famiglia di geni noti come oncosoppressori. Come altri oncosoppressori, BRCA1 controlla che le cellule non crescano né si dividano in modo incontrollato. In questo senso la proteina prodotta dal gene BRCA1 gioca un ruolo importante nel mantenere il DNA in 'buona salute' e funzionalità coordinando la riparazione del DNA stesso in caso di danni genetici. Tuttavia finora, ha spiegato Chen, fatta eccezione per queste poche informazioni, il comportamento di BRCA1 nelle cellule dei tessuti sani era rimasto avvolto nel mistero.

L'équipe di Chen ha svelato l'arcano mostrando che quando le cellule stanno copiando il proprio DNA (processo che avviene prima di una fase di divisione cellulare per ripartire la doppia copia del DNA appena prodotto equamente tra le cellule figlie), BRCA1 interagisce con un enzima indispensabile in questa fase, la topoisomerasi.

Questa molecola serve ad evitare che, via via che la doppia elica di DNA si srotola per essere copiata dall'apparato di replicazione cellulare, si formino nodi o pericolosi grovigli di DNA.

Questo studio dunque per la prima volta assegna a BRCA1 un ruolo di primo piano nel mantenimento dell'integrità del DNA e della stabilità del genoma. Si calcola che il 5-7% dei carcinomi mammari siano ereditari. I **due geni (BRCA-1 e BRCA-2)**, le cui mutazioni sono responsabili del 75% delle neoplasie mammarie ereditarie (i rimanenti casi di carcinoma mammario ereditario sono dovuti ad altri geni non ancora identificati).

Le mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 predispongono all'insorgenza non solo di tumori della mammella, ma anche dell'ovaio.

I geni BRCA-1 e BRCA-2 codificano per due proteine che partecipano alla risposta riparativa cellulare ad un danno del DNA nucleare; l'inattivazione di questi geni predispongono quindi all'insorgenza di neoplasie mammarie ed ovariche (oltre che, seppur in misura molto minore, del pancreas, del colon e di altri organi, compresa la prostata).

La mutazione di un allele dei geni BRCA-1 o BRCA-2 viene ereditata, come detto, con trasmissione autosomica dominante. Le donne portatrici di una mutazione dei geni BRCA-1 e BRCA-2 presentano il 50% di possibilità di trasmettere la mutazione stessa alla prole.

Le donne portatrici di una mutazione dei geni BRCA-1 o BRCA-2 sviluppano nel corso dell'esistenza un carcinoma mammario nel 50-80% dei casi ed una neoplasia ovarica nel 20-40% dei casi (se portatrici di una mutazione di BRCA-1) o nel 10-20% dei casi (se portatrici di una mutazione di BRCA-2).

I carcinomi familiari, legati a mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2, tendono a manifestarsi ad una età più giovanile rispetto ai casi sporadici, anche se l'aumentato rischio connesso alla presenza di queste mutazioni persiste per tutta la vita. Sono frequenti le neoplasie mammarie bilaterali, sincrone o metacrone; le stesse pazienti, inoltre, presentano spesso contemporaneamente sia tumori mammari che tumori ovarici.

La negatività del test genetico per le mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 non esclude completamente la possibilità che la paziente affetta da una neoplasia mammaria presenti una forma ereditaria, in considerazione del fatto che esiste un 25% di casi di carcinomi mammari familiari legati a geni non ancora identificati. Di fronte ad un test genetico negativo, in ogni caso, si può evitare di sottoporre all'esame stesso i familiari.



La positività del test genetico impone invece la necessità di sottoporre all'indagine anche i familiari, al fine di poter poi instaurare adeguate misure preventive.

A tal proposito, va sottolineato che non esiste ancora uniformità di opinioni e convincimenti riguardo alle opzioni profilattiche da utilizzare nelle pazienti portatrici di mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2. La scelta di tali opzioni, che verranno di seguito brevemente analizzate, non è al momento ancora indirizzata da linee guida definite, ma affidata a modalità di comportamento individuali.

Bibliography:

- Nature Structural & Molecular Biology: BRCA1 participates in DNA decatenation. Zhenkun Lou, Katherine Minter-Dykhouse & Junjie Chen; DOI: 10.1038/nsmb953
- [H.Meijers-Heijboer et al.: "Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 OR BRCA2 Mutation", N Engl J Med 2001; 345: 159-164.](#)

Il test viene eseguito su DNA estratto da sangue intero anticoagulato con EDTA/K3 e conservato a 4°C. I tempi di refertazione sono di circa 7-10 giorni.

A causa dell'elevato costo di queste indagini, della rapida degradabilità dei reagenti una volta aperti e ricostituiti, ma soprattutto della scarsa quantità di richieste, ci sembra opportuno precisare che il ns. laboratorio offre tali dosaggi esclusivamente per consentire agli utilizzatori dei nostri servizi di offrire una completa e competitiva gamma di indagini, pertanto i prezzi di listino proposti per questi dosaggi comprendono le sole spese di reattivi e consumabili necessari all'esecuzione del test e non possono essere modificati se non in previsione di un elevato numero di richieste, gli stessi tempi di consegna dei risultati non possono essere inferiori a 7-10gg lavorativi per poter garantire sempre qualitativamente alto il grado delle prestazioni offerte e la soddisfazione del cliente.

In ogni applicazione diagnostica scegliamo sempre il miglior test disponibile sul mercato con l'approccio più innovativo ed affidabile, perché per noi:

“ la qualità è il mezzo migliore per ottenere la completa soddisfazione del cliente”.



MeriGen

Diagnostica Clinica e Biologia Molecolare

MeriGen Research srl – Ricerca e Sviluppo Diagnostico

Laboratorio “Cesare Pandolfi & C.” sas – Centro Diagnostico
Accreditato SSN Settori Specialistici A1, A2, A3, A4, A6, R

Traversa Michele Pietravalle, 11 – 80131 – Napoli

Tel. 0815465026

email: info@merigen.it

sito web: www.merigen.it