



Laboratorio di Genetica Medica

“Susceptibilità genetica al Carcinoma mammario”



Bologna, 28 Settembre 2013

Lucci Giorgio

Carcinoma mammario (BC)

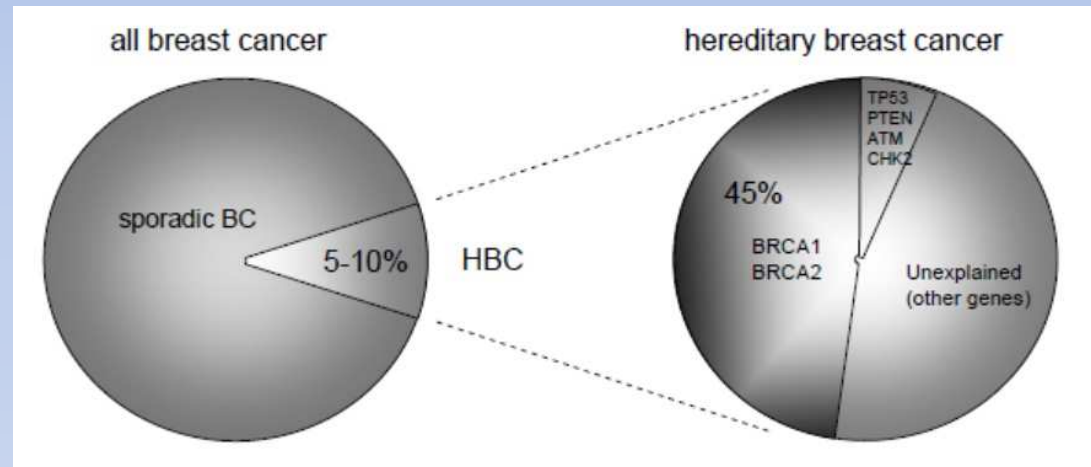
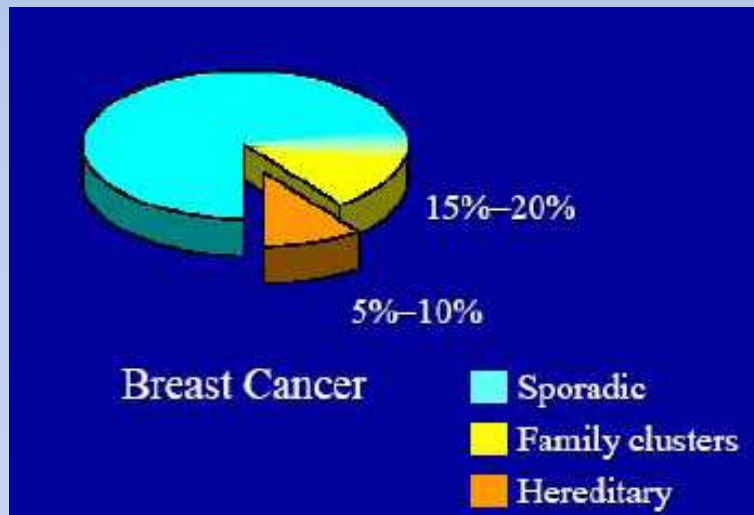
- Neoplasia più frequente nelle donne
- In Italia l'**incidenza** nella popolazione femminile è di **139/100.000/anno** e la **mortalità 32/100.000/anno**



Componenti di prevedibilità?
Fattori eziologici genetici di rischio?

Carcinoma mammario (BC)

- BC e OC sono **patologie multifattoriali** (fattori di rischio legati a età, fattori ormonali, riproduttivi, suscettibilità genetica, pregresse patologie mammarie..)



A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*

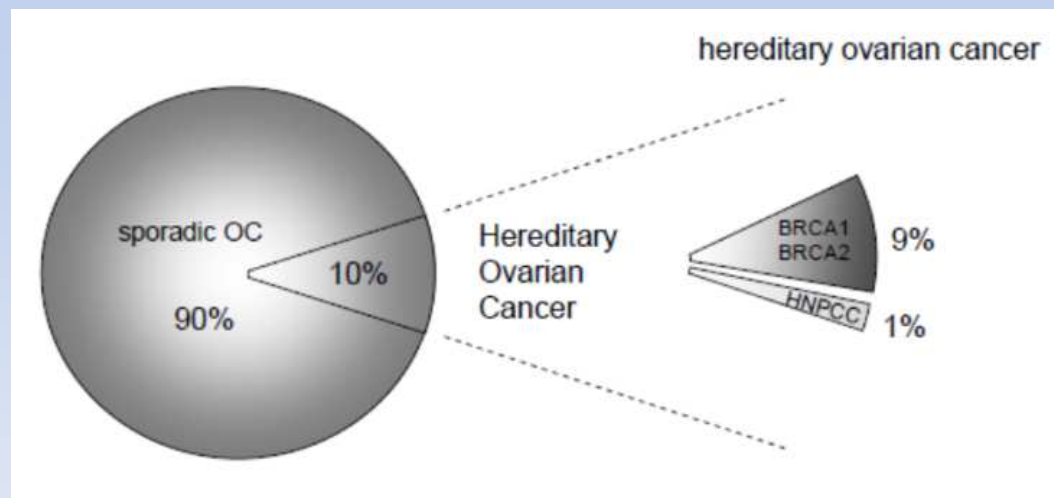
SCIENCE • VOL. 266 • 7 OCTOBER 1994

Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*

Nature 378, 789–792 (1995)

Carcinoma ovarico (OC)

- Incidenza di 17/100000/anno in Europa e mortalità di 12/100000/anno
- 60-70% esordisce in età avanzata



Geni di suscettibilità a BC

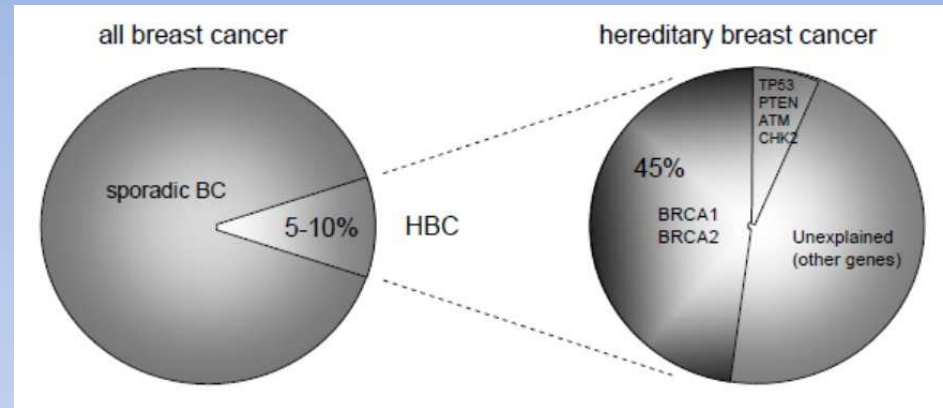
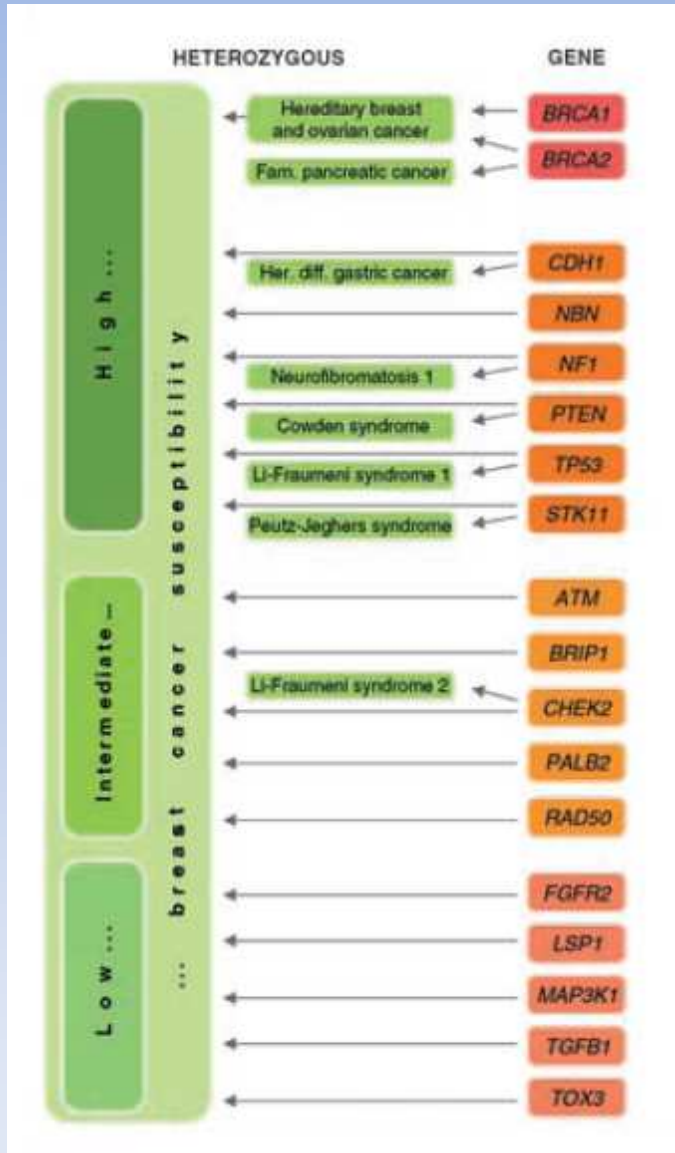


Table 1 Breast cancer-associated cancer predisposition syndromes

Syndrome ^a	Gene	Name	Location	Syndrome prevalence ^b	Estimated breast cancer risk
Cowden syndrome	PTEN	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1–9/1 000 000	30–50% risk by the age of 70 years ¹⁵
Hereditary diffuse gastric cancer/familial lobular breast cancer	CDH1	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	—	52% risk by the age of 75 years for 2398delC ¹⁶
Li–Fraumeni syndrome 1	TP53	Transformation-related protein 53	17p13.1	1–9/100 000	50–60% risk by the age of 45 years ²
Neurofibromatosis type I	NF1	Neurofibromin	17q11.2	1–5/10 000	SIR: 3.5 ¹⁷
Nijmegen breakage syndrome	NBN ^c	Nibrin	8q21–24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5 ¹⁸
Peutz–Jeghers syndrome	STK11 ^d	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1–9/100 000	45% risk by the age of 70 years ¹⁹

OR, odds ratio; SIR, standardized incidence ratio.

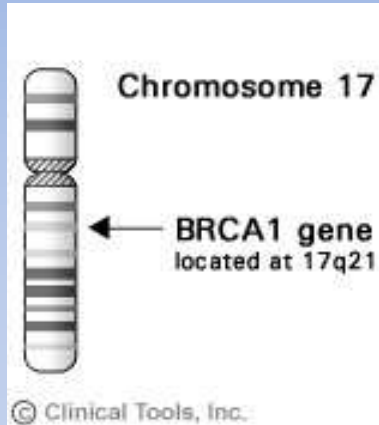
^aAlphabetical order.

^bAccording to Orphanet (www.orpha.net, 28 June 2008).

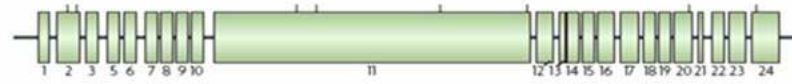
^cFormerly known as NBS1.

^dFormerly known as LKB1.

BRCA1 e BRCA2

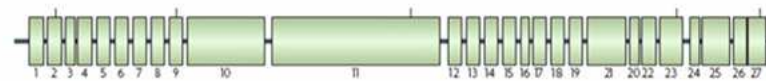


BRCA1



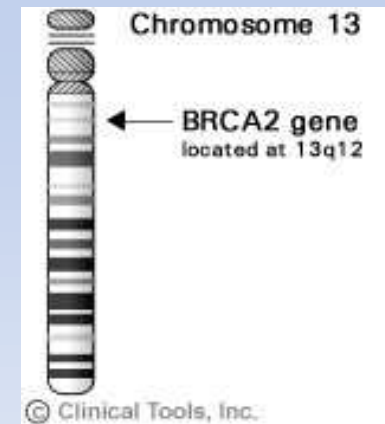
- 125 Kb
- 24 esoni
- 2 non-coding
- 1863 aa

BRCA2

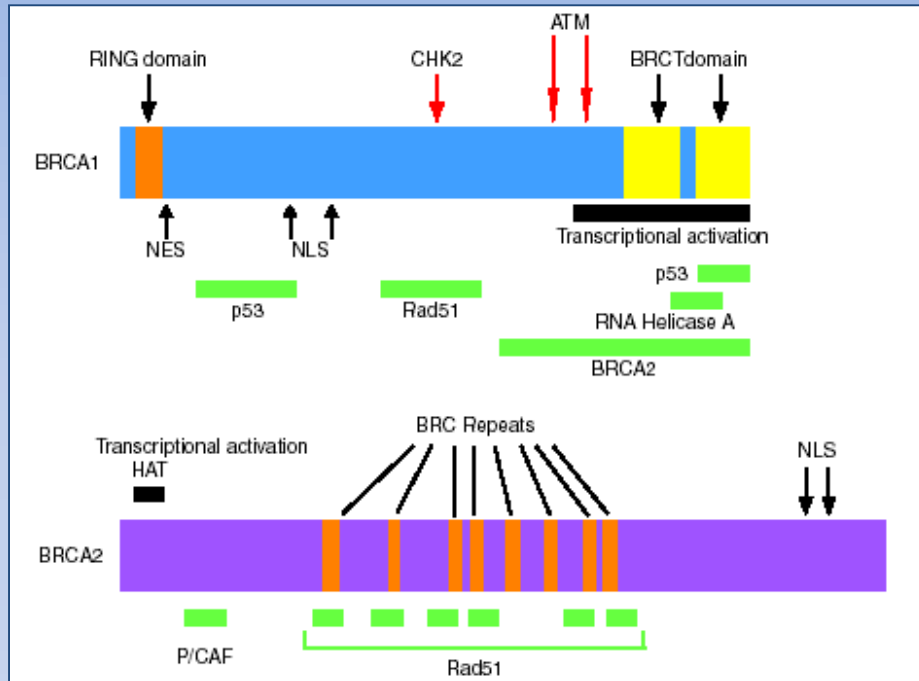


- 85 Kb
- 27 esoni
- 1 non-coding
- 3418 aa

Sono geni ubiquitari



BRCA1 e BRCA2: Funzioni



1) Mantenere l'integrità genomica

Riparazione rotture a doppio filamento

2) Regolazione del ciclo cellulare

3) Regolazione nella trascrizione DNA

4) Ruolo nella ricombinazione omologa

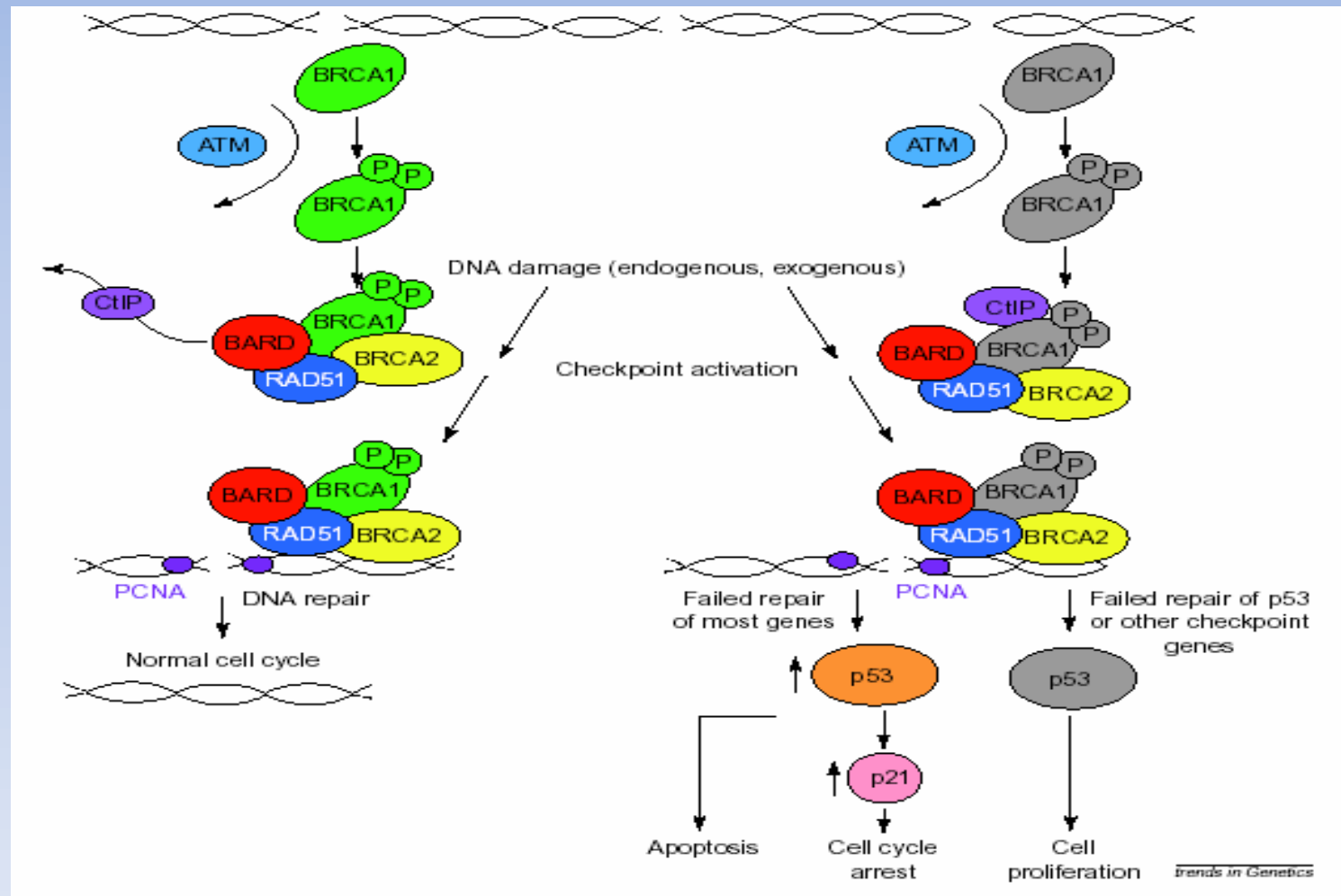
5) Regola espressione geni nel tess. mammario e dell'ovaio

• geni GATEKEEPER, controllori del tumore.

(una copia mutata → favorisce l'insorgenza del tumore)

azione poliedrica

BRCA1 e BRCA2: Funzioni

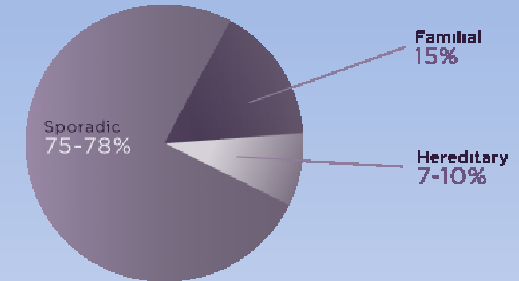


BRCA1 e BRCA2: “Contesto cellulare”

- Tessuti dipendenti dagli **estrogeni**
- Mutazioni BRCA1/2 rendono le cellule più sensibili ai metaboliti degli estrogeni
- Geni BRCA regolano la trascrizione di geni espressi **solo** in questi tessuti
- **Non ci sono elementi che compensano** la perdita di funzione di BRCA1/2 a differenza degli altri tessuti

BRCA1 e BRCA2: Mutazioni

- 90% casi BC sono sporadici. Non presentano BRCA1/2 mutati



-Oltre **3500** mutazioni

- Spettro estremamente **eterogeneo** che copre l'intera sequenza codificante e le sequenze introniche fiancheggianti gli esoni .
- Più della metà **mutazioni private**.
- In gran parte (85%) causano **loss of function** (delezioni, frameshift, nonsense e mutazioni di splicing).
- No hot-spot
- No correlazione tra mutazione e fenotipo

BRCA1 e BRCA2: Mutazioni

VUS (varianti di significato incerto)

- Riscontrate nel 7,6% dei casi
- Riclassificate come neutrali o patogenetiche (analisi di segregazione, studi funzionali)

Effetto Founder

Negli Ebrei Ashkenazi la prevalenza di 3 mutazioni BRCA (*185delAG* e *5382insC* di BRCA1 e *6174delT* di BRCA2) è all'incirca di 2,5%;

La mutazione founder BRCA1-185delAG è presente nell'1% degli ebrei Ashkenazi e nel 20% delle donne Ashkenazi affette da carcinoma alla mammella prima dei 42 anni d'età.

L'analisi dell'aplotipo dei portatori di tale mutazione ha dimostrato che questi soggetti originano da un **antenato comune**.

In generale la frequenza delle mutazioni varia molto in base all'**etnia** ed all'**area geografica**

BRCA1 e BRCA2

- Trasmissione Autosomica Dominante (AD).



sufficiente una copia mutata per incrementare il rischio BC/OC

- Penetranza delle mutazioni BRCA1/2 dell' 80%.

Influenza da parte di fattori genetici e non genetici (ambientali)

BRCA1 e BRCA2: Geni modificatori

- I geni modificatori e le differenti esposizioni a fattori ambientali di rischio portano ad un'ampia gamma di variazioni nella comparsa del cancro nei portatori di mutazioni BRCA.

BRCA1

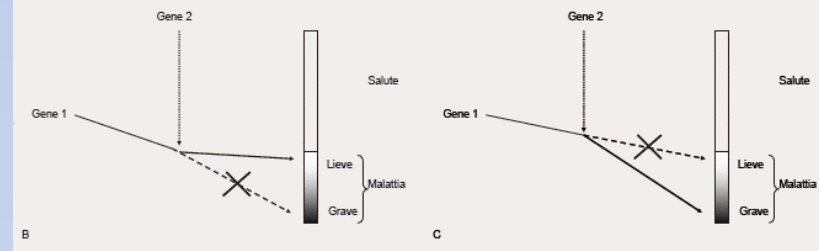
- **HRAS1** minisatellite che modifica il rischio OC

- Polimorfismi in **AR** o nei geni **ABI1** sono associati a BC precoce
- Polimorfismi nel **recettore del progesterone** aumenta il rischio di OC

BRCA2

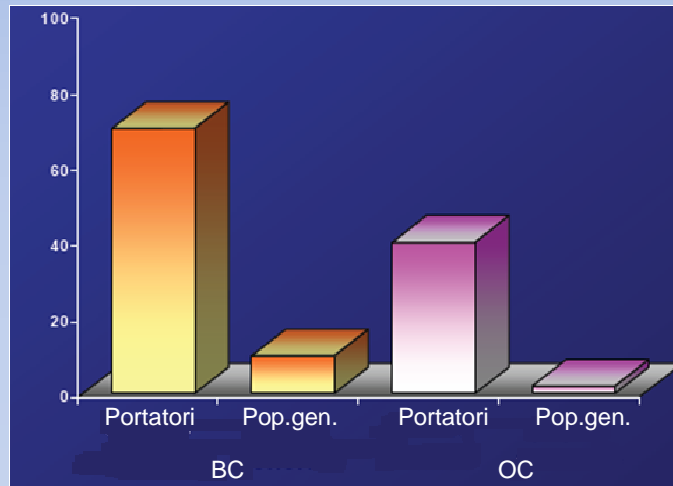
- Polimorfismi nel **recettore del progesterone** aumenta il rischio di OC
- SNP in **RAD51** variano il rischio di OC

Geni modificatori nelle malattie monogeniche

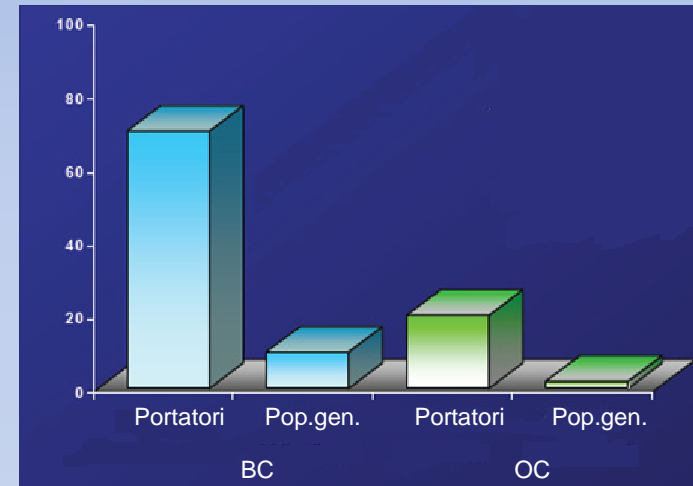


BRCA1 e BRCA2

- I pazienti BC con mut. BRCA1/2 hanno 10x rischio di OC, e viceversa!



BRCA1



BRCA2

- aumentato rischio di BC precoce
- rischio 40% di sviluppare BC controlaterale entro 10y da diagnosi
- maggiore rischio di BC (50%) a 50y
- 28-44% rischio di OC a 70y (1,8% pop. generale)

- < rischio OC, e comparsa più avanti
- < rischio di BC a 50y (28%)
- BC maschile (80% BC ereditari)

BRCA1 e BRCA2: Consulenza genetica

Valutare i vari fattori di incremento del rischio

La Consulenza Oncogenetica (Centro di Genetica), come parte di un percorso integrato necessariamente Multidisciplinare:

- Oncologia,
- Ginecologia,
- Chirurgia,
- Anatomia Patologica,
- Radiologia,
- Psiconcologia.

Fasi della Consulenza Genetica PRE-TEST

- raccogliere la storia familiare, i dati clinici e costruire l'albero genealogico,
- stimare il rischio genetico,
- valutare indicazione del test genetico,
- fornire le informazioni di tipo medico e genetico,
- fornire il consenso informato (in caso di effettuazione del test)

BRCA1 e BRCA2: Consulenza Oncogenetica

stima del rischio genetico



il rischio di **sviluppare il tumore**

il rischio di **essere portatore della mutazione BRCA**

- **Tabelle** (Claus tables, Myriad mutation prevalence tables)
- **Modelli empirici** (Penn model, Myriad I model, Myriad II model)
- **Modelli mendeliani** (Claus model, Gail model, BRCApro model, Cuzick-Tyrer model, IC model, BOADICEA model)

BRCA1 e BRCA2: Criteri di Modena

Indicazione al test genetico

	<i>Criterio</i>	<i>test</i>
1.	3 casi/1 caso parente di 1° grado degli altri 2/<40 anni o BC bil	SI
2.	3 casi BC/1 caso parente di 1° grado degli altri 2	SI
3.	3 casi BC/< 40 anni o BC bil	SI
4.	3 casi BC	NO
5.	1° grado/<40 anni o BC bil	NO
6.	<40 anni o BC bil	NO
7.	1° grado BC	NO
8.	BC<36 anni	SI
9.	BC+OC nella stessa donna	SI
10.	BC maschile	NO
11.	Almeno 2 casi di OC in 2 generazioni con parentela 1° grado tra loro	SI
12.	1 o + casi di OC con distribuzione diversa da prec	NO
13.	BC/OC con criteri diversi dai prec.	NO

BRCA1 e BRCA2: Altro criterio

Indicazione al test genetico

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

- 2 o più parenti con BC e 1 o più con OC
- Minimo 3 casi di BC diagnosticati prima dei 50 anni
- 2 BC o OC in sorelle con diagnosi prima dei 50 anni
- Soggetti con rischio calcolato di essere portatori di mutazioni BRCA1/2 > 10%

Test senza Consulenza Genetica pre- e post-test molecolare



PERICOLO!

BRCA1 e BRCA2: Test molecolare

- Sequenziamento genico, evidenzia mutazioni puntiformi, piccoli riarrangiamenti..

LIMITE

es. Delezione di un esone su un allele



Sequenza normale: viene amplificato l'altro allele



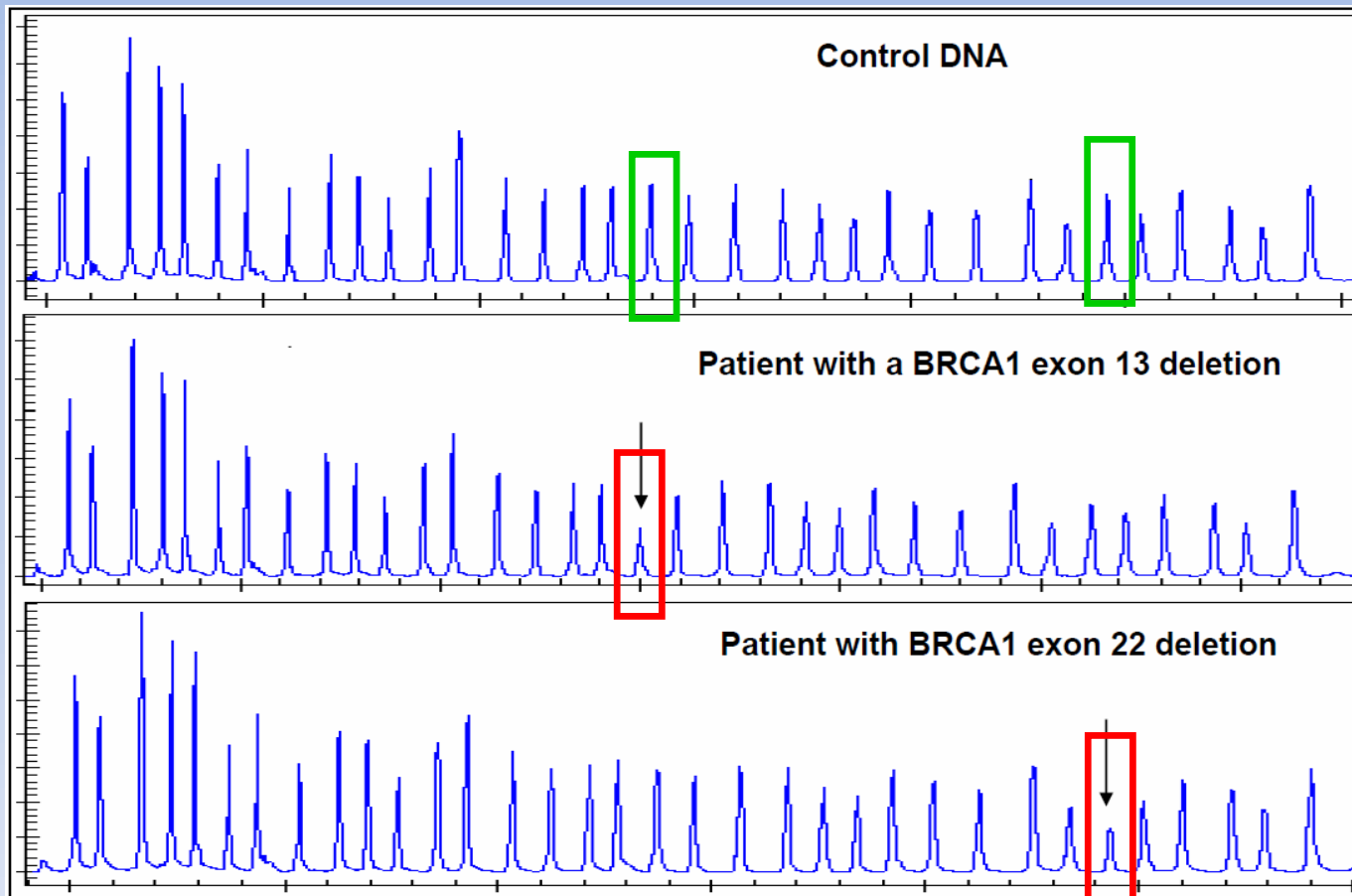
Esigenza di una tecnica che rilevi riarrangiamenti genomici non visibili citogeneticamente

SUPERAMENTO



MLPA

BRCA1 e BRCA2: MLPA



Elettroferogrammi dell'analisi MLPA

BRCA1 e BRCA2: Test molecolare

Esito del Test

- mutazione patogenetica
- mutazione con significato non noto (VUS)
- test negativo

Consulenza Genetica POST-TEST

- Comunicazione del risultato del test
- Implicazioni del risultato del test
- Pianificazione del follow-up e/o dei trattamenti preventivi/terapeutici possibili
- Condivisione del risultato con gli altri membri della famiglia
- Valutazione della risposta emotiva del paziente e delle possibili conseguenze psicologiche

Suscettibilità genetica al Carcinoma Mammario

FINE

