

# GÉNY *BRCA1* A *BRCA2* A ICH ASOCIÁCIA S RIZIKOM VÝSKYTU HEREDITÁRNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA/OVÁRIÍ

Lenka DOLEŠOVÁ<sup>1</sup>, Michal KONEČNÝ<sup>2</sup>, Helena GBELCOVÁ<sup>1</sup>,  
Daniel BÖHMER<sup>1</sup>, Ivana HOJSÍKOVÁ<sup>3</sup>, Vanda REPISKÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta UK a UNB, Sasinkova, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Medirex Group Academy n.o., Bratislava, Slovenská republika.

Kontakt: vanda.repiska@fmed.uniba.sk

## ABSTRAKT

Karcinóm prsníka je najčastejšie diagnostikovaným nádorovým ochorením a hlavnou príčinou úmrtia žien na nádorové ochorenia. Najvyššia incidencia je v krajinách západnej a severnej Európy, Austrálie a Nového Zélandu, stredná incidencia je v južnej Amerike a severnej Afrike a najnižšia incidencia ochorenia je v severnej časti Afriky a v Ázii. Mutácie v génoch *BRCA1* a *BRCA2* sú zodpovedné za 60–85% prípadov hereditárnych karcinómov prsníka a 15–40% nádorov ovárií (1) a ich výskyt je asociovaný so zvýšeným rizikom a skorým nástupom ochorenia u jedincov. Dedičnú formu karcinómu prsníka (HBOC, Hereditary Breast and Ovarian Cancer) charakterizujú viaceré znaky ako napr. nástup ochorenia v mladom veku, diagnostikovanie bilaterálnej formy karcinómu prsníka alebo ovárií, či zvýšený výskyt asociovaných nádorov v rodine ako napr. karcinóm prostaty, melanóm alebo karcinóm kolorekta. Rodinná anamnéza je jedným z najsilnejších rizikových faktorov, avšak vznik významne ovplyvňujú aj reprodukčné rizikové faktory, ktoré sú častejšie asociované s výskytom sporadických nádorov (2). Silná rodinná anamnéza je často asociovaná s výskytom *BRCA1* a *BRCA2* mutácií typu malých inzercií, delécií alebo substitúcií alebo veľkých genómových prestavieb v géne *BRCA1* (3). Pokroky v genomických technológiách aktuálne vedú k využitiu paralelného masívneho sekvenovania, viacerých génov od vysokopenetrantných až po nízkipenetrantné. Niektoré z týchto génov sú asociované aj so zvýšeným rizikom výskytu iných typov nádorov ako melanómy, ovariálne tumory, karcinómy prostaty a kolorekta.

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** karcinómu prsníka/ovárií, dedičnosť, *BRCA1*, *BRCA2*

## MUTÁCIE V GÉNOCH *BRCA1/2*

Penetrancia *BRCA* mutácií, t.j. riziko vzniku vývoja karcinómu prsníka alebo ovárií na základe ich prítomnosti je stredobodom pozornosti už takmer 20 rokov, pričom penetrancia ochorenia asociovaného s *BRCA1/2* mutáciami je stanovená na približne 50–85%. Riziko vzniku karcinómu ovárií u nositeliek *BRCA1* patologických variantov (40%) je výrazne vyššie ako u nositeliek *BRCA2* mutácií (20%), pričom ochorenie je často

diagnostikované u žien v staršom veku (4). Rozdiely v penetrancii medzi jednotlivými populáciami však nemusia súvisieť len s genetickými faktormi, ale môžu byť ovplyvnené aj napr. užívaním orálnej antikoncepcie, zápalovými ochoreniami vaječníkov, vyšším vekom prvého pôrodu, užívaním postmenopauzálnych hormonálnych terapií a pod. (5). Pričom práve tieto faktory značne varujú medzi jednotlivými typmi populácií.

Za 2–3% všetkých prípadov nádorov prsníka sú zodpovedné mutácie v génoch *BRCA1* a *BRCA2*, avšak za časť prípadov sú zodpovedné aj iné poruchy v nízkopenetrantných génoch ako napr. *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *PALB2* a *STK11/LKB1*. Pričom vzácnejšie mutácie v génoch *BRCA1* a *BRCA2* môžu byť zodpovedné za vznik ochorení ako napr. Li-Fraumeni syndróm, Cowdenov syndróm, Peutz-Jeghers syndróm atď (6).

Doteraz bolo identifikovaných približne 1700 variantov v géne *BRCA1* a asi 1900 v *BRCA2*, avšak tzv. veľké genómové prestavby predstavujú iba 81 *BRCA1* a 17 *BRCA2* mutácií a ich frekvencia varuje v závislosti od populácie (7).

Popísané mutácie tvoria malé inzercie, delécie a nonsense patologické varianty, pričom bol objasnený aj ich efekt na *BRCA* proteín (8), v podobe vytvorenia predčasného STOP kodónu, a vytvorenia skráteného proteínu, čo následne ovplyvňuje jeho funkciu. Pomerne často detegovanými sú aj missense mutácie, ktoré v niektorých prípadoch môžu meniť funkciu proteínu, ale taktiež môžu pôsobiť neutrálne ako polymorfne varianty. V databáze *BRCA* mutácií (BIC) je reportovaných viac ako 300 *BRCA1* missense variantov. V týchto prípadoch je pomerne náročné práve posúdenie efektu variantov s neznámym klinickým efektom. Zväčša sa postupuje kombinovaním viacerých prístupov, t.j. porovnaním frekvencie výskytu detegovaného variantu v bežnej populácii, prípadne môžu byť použité prediktívne softvéry s následným využitím segregáčnej analýzy ochorenia a variantu v rodine. Existuje aj možnosť analýzy a klasifikácie variantov meraním efektu na proteín *in vitro* (9), hoci sa v súčasnosti zatiaľ v klinickej praxi nevyužívajú žiadne spoľahlivé a validované testy.

Za posledné desaťročie bolo v oblasti identifikácie mutácií vynaložené na analýzu postihnutých rodín veľké úsilie. V určitom množstve prípadov nie je dokázaná prítomnosť *BRCA* mutácií, nakoľko môže ísť o sporadické ochorenie. Avšak časť pôvodne negatívnych prípadov môže súvisieť s prítomnosťou špecifických mutácií typu veľkých genómových prestavieb (large genomic rearrangements, LGRs) alebo loss of function variantov (spôsobujúcich zmenu funkcie alebo jej úplnú stratu) v génoch *BRCA1/2*. Pritom tieto patologické varianty nie sú dokázateľné bežnými skriningovými metódami a na detekciu LGRs sú využívané metódy ako napr. MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification), MAPH (Multiplex Amplifiable Probe Hybridization) a pod. (10). Genomické delécie v géne *BRCA1* sú pomerne málo frekventované, avšak ešte v menšom počte prípadov sú detegované v géne *BRCA2* a celkovo zodpovedajú iba za 5–10% patologických zárodočných mutácií (11). Prestavby zahŕňajúce gén *BRCA1* často vznikajú pomocou homologickej rekombinácie s využitím repetitívnych sekvencií (napr. *Alu* repetície) (12).

Genetická analýza vyššie spomenutých mutácií a ich včasná detekcia výrazne zvyšuje prežívanie u nositeľov *BRCA* mutácií a zároveň im umožňuje využitie pravidelných

lekárskych prehliadok pre včasné zachytenie ochorenia. Rovnako jedinci môžu využiť možnosť podstúpenia profylaktických operačných zákrokov (profylaktická mastektómia a profylaktická adnexektómia), ktoré výrazne znižujú riziko vzniku ochorenia (13).

## POĎAKOVANIE

Táto štúdia bola podporovaná operačným programom výskum a vývoj – ITMS 26210120026, 2013/1.1/02-SORO.

---

### LITERATÚRA

- 1 BROSE, M. S., REBBECK, T. R., CALZONE, K. A., STOPFER, J. E., NATHANSON, K. L., WEBER, B. L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002, 94, 1365-72.
- 2 ANTONIOU, A. C., ROOKUS, M., ANDRIEU, N. ET AL. EMBRACE; GENEPSO; GEOHEBON. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009, 18(2), 601-610.
- 3 WOODWARD, A. M., DAVIS, T. A., SILVA, A. G. S., KCONFAB INVESTIGATORS, KIRK, J. A., LEARY, J. A. Large genomic rearrangements of both BRCA2 and BRCA1 are a feature of the inherited breast/ovarian cancer phenotype in selected families. *J Med Genet.* 2005, 42:31.
- 4 RISCH, H. A. ET AL. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 68, 700–710.
- 5 NAROD, S. A. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2: 113–123.
- 6 LINDOR, N. M., MCMASTER, M. L., LINDOR, C. J., GREENE, M. H.; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise hand book of familial cancer susceptibility syndromes: second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008, (38), 1-93.
- 7 SLUITER, M., VAN RENSBURG, E. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of the novel BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011, 125, 325-349.
- 8 CASTILLA, L. H. ET AL. Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer. *Nature Genet.* 1994, 8, 387–391.
- 9 HAYES, F., CAYANAN, C., BARILLA, D., MONTEIRO, A. N. Functional assay for BRCA1: mutagenesis of the COOH-terminal region reveals critical residues for transcription activation. *Cancer Res.* 2000, 60, 2411–2418.
- 10 GAD, S. ET AL. Color bar coding the BRCA1 gene on combed DNA: a useful strategy for detecting large gene rearrangements. *Genes Chromosom. Cancer* 2001, 31, 75–84.
- 11 GAD, S. ET AL. Bar code screening on combed DNA for large rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes in French breast cancer families. *J. Med. Genet.* 2002, 39, 817–821.
- 12 ROHLFS, E. M. ET AL. An Alu-mediated 7.1 kb deletion of BRCA1 exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families that results in alternative splicing of exon 10. *Genes Chromosom. Cancer.* 2000, 28, 300–307.
- 13 REBBECK, T. R. ET AL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 1055–1062.