

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Εφαρμογή στον κληρονομούμενο καρκίνο μαστού και ωοθηκών: γονίδια BRCA1/2

Χρήστος Κρούπης

*Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
Αττικόν Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο*

Μετά την ολοκλήρωση του Human Genome Project, προέκυψαν νέες προκλήσεις τόσο με την επαλήθευση των ευρημάτων του όσο και με τη στροφή είτε σε γονιδιώματα άλλων οργανισμών είτε σε επιμέρους ερωτήματα για διάφορα νοσήματα όπως π.χ. για τον καρκίνο, όπου σε αντίθεση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα ή τις λοιμώξεις, η θνησιμότητα έχει παραμείνει σταθερή τα τελευταία 50 χρόνια [1]. Έτσι προέκυψε η ανάγκη για το **Cancer Genome Project** με το οποίο διαπιστώθηκε ότι λίγο περισσότερο από 1% από τα ευρεθέντα 25.000 κωδικοποιούντα γονίδια του ανθρώπινου οργανισμού ενέχονται στην παθογένεση του καρκίνου [2]. Σύμφωνα με την τελευταία καταγραφή, έχουν εντοπισθεί **355 «καρκινικά» γονίδια** σε όλα τα χρωμοσώματα (εκτός του Y) των οποίων οι μεταλλάξεις ή οι επιγενετικές τροποποιήσεις στο DNA αποτελούν βήματα καρκινογένεσης. Όσον αναφορά τις μεταλλάξεις, στο 90% αυτών των γονιδίων έχουν ανιχνευθεί σωματικές μεταλλάξεις, στο 20% μεταλλάξεις στη γαμετική σειρά ενώ στο 10% των γονιδίων έχουν ανιχνευθεί και με τους δύο τρόπους.

Η πλειοψηφία των 66 γονιδίων που ενέχονται στον κληρονομούμενο καρκίνο ανήκουν στην κατηγορία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (tumor suppressors) με ρόλο είτε στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού (gatekeepers) είτε στην ακεραιότητα και επιδιόρθωση του DNA (caretakers). Οι μεταλλάξεις τους, στη γαμετική σειρά, δρουν συνήθως με υπολειπόμενο τρόπο στο κυτταρικό επίπεδο και προσδίδουν προδιάθεση στους φορείς για καρκινογένεση συνήθως επιθηλιακής προέλευσης. Σε αντίθεση, η μεγάλη πλειοψηφία των γονιδίων που δίνουν σωματικές μεταλλάξεις (και μάλιστα συνήθως διαμεταθέσεις) ανήκουν στην κατηγορία των κινασών (είτε τυροσίνης είτε σερίνης/θρεονίνης), δρουν με τον επικρατούντα χαρακτήρα και έχουν συνήθως ως τελικό αποτέλεσμα λευκαίμιες και λεμφώματα [2].

Τα πιο γνωστά από τα γονίδια του κληρονομούμενου καρκίνου, είναι τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* που ενέχονται στον κληρονομούμενο καρκίνο μαστού και ωοθηκών, το γονίδιο *APC* στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP) του παχέος εντέρου, τα γονίδια *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1* και *PMS2* στον κληρονομούμενο μη-πολυποδιακό καρκίνο παχέος εντέρου, το γονίδιο *ATM* στην αταξία-τελεαγγειεκτασία, τα γονίδια *FANCA*-*FANCG* στην κακοήθη αναιμία Fanconi, τα γονίδια *NF1/NF2* στη νευρινωμάτωση, το γονίδιο *RBI* στο ρετινοβλάστωμα, κλπ [3-6].

Γενικά στη Γενετική του καρκίνου πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τα κάτωθι:

α) επειδή τα γονίδια του κληρονομούμενου καρκίνου έχουν σημαντικό και γενικό ρόλο σε κάθε κύτταρο, οι μεταλλάξεις τους μπορούν να δώσουν και άλλο καρκίνο σε άλλον ιστό απ' αυτόν στον οποίο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ειδικότητα

β) πέρα των 66 γονιδίων των οποίων οι μεταλλάξεις προσδίδουν ισχυρή προδιάθεση για καρκίνο και χαρακτηρίζονται από μεγάλο σχετικό κίνδυνο (relative risk) και **υψηλή διεισδυτικότητα (penetrance)**, υπάρχουν πολλά άλλα γονίδια με χαμηλό σχετικό κίνδυνο (RR=1,5-2,0) και **χαμηλή διεισδυτικότητα** που κληρονομούνται επίσης στη γαμετική σειρά και επιδρούν στις οικογένειες με οικογενή καρκίνο [7].

γ) Επίσης, υπάρχουν γονίδια που αφορούν αλληλεπιδράσεις με το μικροπεριβάλλον του όγκου (π.χ. λεμφοκύτταρα, στρωματικά κύτταρα κλπ) ή άλλες ουσίες, ορμόνες ή φάρμακα και εν γένει αποτελούν **γενετικούς τροποποιητές (modifier genes)** του σχετικού

κινδύνου του φορέα μετάλλαξης σε γονίδιο υψηλής διεισδυτικότητας [8]. Τροποποίηση του κινδύνου ενός γονιδίου υψηλής διεισδυτικότητας ή ακόμη και της ειδικότητας του σε συγκεκριμένο ιστό, μπορεί να προκαλέσει επίσης η θέση και το είδος της μετάλλαξης (allelic variance) καθώς και εξωγενείς μη-γενετικοί παράγοντες.

Κληρονομούμενος καρκίνος μαστού και ωθηκών

Έχει υπολογισθεί ότι ένα ποσοστό της τάξεως του 5-7% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και ένα αντίστοιχο ποσοστό του 10% των περιπτώσεων του καρκίνου των ωθηκών εντάσσονται στην κατηγορία του **κληρονομούμενου (hereditary) καρκίνου** (π.χ. τρεις γενιές με νόσο ή περισσότερα των δύο περιστατικών σε συγγενείς α' βαθμού). Προσφάτως, το 1994 και το 1995 ανακαλύφθηκαν δύο γονίδια με υψηλή διεισδυτικότητα τα οποία ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών: το γονίδιο **BRCA1 (BR**east **C**ancer **S**usceptibility **g**ene **1**) στο χρωμόσωμα 17 το οποίο ευθύνεται για το 45% των περιπτώσεων και το γονίδιο **BRCA2** στο χρωμόσωμα 13 για το 35%. Το υπόλοιπο 20% των περιπτώσεων κληρονομούμενου καρκίνου μαστού και ωθηκών πιθανότατα οφείλεται κατά μεγάλο μέρος σε διάφορα σπάνια γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας που δεν έχουν ανακαλυφτεί έως τώρα και κατά δεύτερο λόγο σε διάφορα σύνδρομα όπου ανάμεσα στα άλλα οι ασθενείς νοσούν και με καρκίνο μαστού όπως Li-Fraumeni, Cowden, Muir-Torre, Peutz-Jegher, Αταξία-Τελαγγειεκτασία για τα οποία ευθύνονται τα ακόλουθα γονίδια: *p53*, *PTEN*, *MLH1*, *STK/LKB1* και *ATM* κατ' αντιστοιχία.

Οι πρωτεΐνες BRCA1/2 είναι ογκοκατασταλτικές και έχουν ιδιαίτερο ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA είτε με άμεσο είτε με έμμεσο τρόπο μέσω της αλληλεπίδρασης με άλλες πρωτεΐνες όπως π.χ. το Rad51 κλπ. Οι οικογένειες με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1/2 χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη καρκίνου μαστού ή και ωθηκών σε ένα ή σε περισσότερα μέλη του ίδιου οικογενειακού δέντρου και μάλιστα πολλές φορές είτε σε πρώιμη ηλικία (κάτω των 40 ετών) είτε με ύπαρξη αμφοτερόπλευρου καρκίνου μαστού. Επίσης συνήθως, εμφανίζονται και άλλα είδη καρκίνου στα μέλη της οικογένειας (προστάτου, παγκρέατος κλπ) ή και καρκίνος του μαστού στους άρρενες της οικογένειας. Οι φορείς μεταλλάξεων στα παραπάνω γονίδια έχουν αθροιστικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού ο οποίος στα 80 έτη αγγίζει το 82% ενώ ειδικά οι φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο BRCA1 έχουν και αθροιστικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ωθηκών ο οποίος στα 80 έτη αγγίζει το 54% [9].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Varmus H. The new era in cancer research. Science 2006;312:1162-5.
- [2] Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R et al. A census of human cancer genes. Nat Rev Cancer 2004;4:177-83.
- [3] Fearon ER. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. Science 1997;278:1043-50.
- [4] Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics, 3rd ed. Garland/Taylor&Francis, 2003.
- [5] Frayling IM, Rowan AJ. Searching for mutations: familial adenomatous polyposis as a case study. In: Elles R, ed. Molecular diagnosis of genetic diseases. Totowa, NJ: Humana Press, 1996:63-98.
- [6] Hogg A. Identification of mutations in the Retinoblastoma gene. In: Cotter FE, ed. Molecular diagnosis of cancer. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 1996:123-40.
- [7] Ponder BA. Cancer genetics. Nature 2001;411:336-41.
- [8] Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. Nat Rev Cancer 2002;2:113-23.
- [9] King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302:643-6.