

***TEST GENETICI PREDITTIVI  
PER MALATTIE NEOPLASTICHE***

# **PREDISPOSIZIONE EREDITARIA PER TUMORI DELLA MAMMELLA E DELL'OVAIO**

Il 14% dei tumori alla mammella e il 10% dei tumori ovarici sono causati da mutazioni ricorrenti a livello dei geni BRCA1 e BRCA2.

Queste mutazioni ricorrenti sono trasmesse da entrambi i genitori sia ai figli maschi che femmine in maniera autosomica dominante, cioè i figli hanno il 50 % di probabilità di ereditare la suscettibilità genetica allo sviluppo del tumore.

Le donne che presentano mutazioni ereditarie nei geni BRCA1 o BCRA2 sono a rischio di sviluppare un tumore al seno nel 87% dei casi, contro una probabilità del 10% dei soggetti non portatori.

Più della metà delle donne portatrici di mutazioni a livello dei geni BRCA sviluppa un tumore al seno prima dei 50 anni, con una età media di 41 anni.

Il rischio di sviluppare un tumore ovarico in caso di ricorrenza di mutazioni in uno dei due geni BRCA è compreso tra il 44 e il 60%, rispetto al 1% dei non portatori.

Il rischio di sviluppare un tumore alla prostata nei portatori di mutazioni ereditarie dei geni BRCA è da 3 a 4 volte più alto della popolazione generale, con un rischio cumulativo del 8%,  
e il rischio di tumore del colon è stato valutato 4 o 5 volte superiore sia nelle donne che nell'uomo, con un rischio cumulativo del 6%.

# TECNICA DI RICERCA DELLA MUTAZIONE

L'analisi viene condotta utilizzando inizialmente una reazione enzimatica di amplificazione delle sequenze indicata come **polymerase chain reaction**, che consente di amplificare in vitro una specifica regione del gene, copiandola in varie fasi successive fino ad ottenerne milioni di copie.

Così viene amplificata la regione codificante completa e parte della regione intronica per ciascun esone del gene; successivamente i prodotti di PCR così ottenuti vengono sequenziati mediante l'impiego di un **sequenziatore automatico**.

La sequenza di ciascun esone viene confermata mediante il sequenziamento del filamento opposto, e successivamente le due sequenze vengono comparate con una sequenza di riferimento priva di mutazioni (cosiddetta wild type).

## **PREDISPOSIZIONE A SVILUPPARE IL TUMORE**

E' opportuno sottolineare che i soggetti che ereditano una mutazione germinale nascono con una copia del gene mutata, ma ereditano soltanto **la predisposizione a sviluppare il tumore.**

Non tutti i soggetti che sono portatori della mutazione sviluppano la patologia neoplastica: questa non si sviluppa finché la copia normale del gene non va incontro a mutazione nel corso della vita.

Infatti, poiché ciascun individuo eredita due copie dello stesso gene, deve avvenire un evento mutazionale in ciascuna copia per sopprimere la funzione di quel gene.

L'acquisizione di una nuova mutazione può quindi provocare direttamente l'insorgenza del tumore.

Infatti, BRCA 1 e BRCA2 sono due geni oncosoppressori che codificano due proteine chiamate proteina di suscettibilità al cancro della mammella rispettivamente di tipo 1 e di tipo2.

Conviene ricordare che un altro gene oncosoppressore è implicato in una notevole varietà di neoplasie, compreso il carcinoma mammario, ed è il gene che codifica la proteina p53.

***New England Journal of Medicine***

2014; 371: 2477-2487

December 25

*Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk  
Inferred from Blood DNA Sequence*

***New England Journal of Medicine***

2014; 371: 2488-2498

December 25

*Age Related Clonal Hematopoiesis Associated  
with Adverse Outcomes*

*Guerre di Cloni --- L'emergere di cloni ematopoietici  
neoplastici con l'invecchiamento*

## PREMESSA

*L'incidenza dei cancri ematologici aumenta con l'età.*

*Questi cancri sono associati con mutazioni somatiche ricorrenti in particolari geni.*

*Noi riteniamo che tali mutazioni siano evidenziabili nel sangue di soggetti nei quali non sono evidenti disordini ematologici.*

## SINTESI DEI RISULTATI

Mutazioni somatiche portanti ad una espansione clonale sono rare in soggetti di età inferiore a 50 anni ma la loro frequenza cresce con l'aumentare dell'età e **vengono trovate in almeno 10 % di soggetti** al di sopra di 65 anni.

La maggior parte delle mutazioni che portano ad una espansione clonale si trovano in tre geni che sono implicati **nei disordini mieloproliferativi, nei disordini mielodisplastici e nelle leucemie acute.**

Questi tre geni sono ASXL1, che modifica la cromatina, DNMT3A e TET2 che agiscono sulla metilazione del DNA.

Nello studio di Jaiswal et. al. sono riferiti i risultati della determinazione dell'incidenza di mutazioni specifiche entro 160 geni **noti per essere associati con cancro mieloidi e linfoidi.**

Sono state trovate mutazioni in 746 soggetti. I geni coinvolti erano ASXL1, DNMT3A Etet2.

Le mutazioni erano osservate nel 5,6% dei soggetti da 60 a 69 anni, nel 9,5% dei soggetti da 70 a 79 anni, nell'11,7% dei soggetti da 80 a 89 anni e nel 18,4% dei soggetti di età superiore a 90.

E' importante notare che il 93 % dei 746 soggetti con mutazioni avevano solo una delle mutazioni legate ad un cancro ematologico, il che suggerisce che questa mutazione marcava un evento iniziale.

In 13 soggetti in cui era possibile fare prelievi successivi per un periodo di 4 -8 anni i cloni persistevano, il che rappresenta una prova indiretta che essi originavano da cellule molto primitive, probabilmente cellule staminali.

Nel 42 % dei soggetti della seconda coorte in cui veniva diagnosticato un cancro ematologico, questo aveva inizio più di 6 mesi dopo il prelievo delle cellule periferiche normali. In due casi di leucemia mieloide acuta era possibile dimostrare che i blasti originavano dai cloni mutati osservati precedentemente.

Per quanto riguarda la validità statistica dei dati ottenuti è necessario ricordare che il primo dei lavori citati si riferisce allo studio di 12.380 soggetti di nazionalità svedese, mentre il secondo si riferisce allo studio di 17.182 soggetti in prevalenza nordamericani.

Va anche ricordato che alcuni dei risultati riportati nel primo lavoro sembrano indicare che tra le mutazioni e la neoplasia ematologica possa esserci un rapporto di causa-effetto, ma per provare questo rapporto saranno necessari studi prospettivi e longitudinali.

Va ancora ricordato che in questi studi si dimostra anche che l'ematopoiesi clonale si accompagna ad un aumento della mortalità per tutte le cause, così come ad un aumento del rischio di infarto e di ictus.

Un recentissimo studio inglese, (NEJM, 2015, febbraio 12) ha dimostrato che l'ordine in cui un clone acquisisce una mutazione influenza la natura della malattia mieloproliferativa che si manifesta successivamente. Infatti, se in un soggetto si verifica una mutazione in TET2 e successivamente in JAK2 il soggetto andrà incontro ad una policitemia vera mentre se si verifica il contrario il soggetto andrà incontro ad una trombocitemia. Inoltre l'ordine in cui vengono acquisite le mutazioni in TET2 e in JAK2 influenza non solo le caratteristiche cliniche ma anche la risposta alla terapia e l'evoluzione clonale in pazienti con malattie mieloproliferative.

## EFFETTI PSICOLOGICI

E' molto importante cercare di valutare in anticipo gli effetti psicologici di un test genetico.

Occorre tener presente innanzitutto che non si può tornare indietro un volta avuti i risultati di un test.

Per questo è necessario valutare in anticipo quali potranno essere gli effetti sulla sua stabilità emotiva.

Alcuni soggetti si sentono sollevati quando scoprono di avere un alto rischio di sviluppare una determinata neoplasia, specie se questa è suscettibile di trattamento.

Ma la maggioranza dice di provare una sensazione di shock quando scopre di avere il gene mutato.

Ci si può sentire soli, in ansia, frustrati o anche ci si può vergognare di essere così.

Scoprire di avere un gene mutato e di averlo trasmesso ai propri figli fa sentire a volte un senso di colpa e di ansia per la loro salute futura.

## CONSEGUENZE FAMILIARI

In molti casi la procedura avvicina i membri di una famiglia.  
In altri invece un test genetico è causa di tensioni  
e complicazioni in famiglia.

Alcuni membri di una famiglia possono voler scoprire il proprio rischio genetico, altri invece possono preferire di non avere informazioni sul loro rischio.

È molto importante tener presente che i membri di una stessa famiglia possono avere diverse opinioni sui test genetici ed è anche opportuno ricordare che si può arrivare a scoprire differenze geniche inattese.

È anche opportuno ricordare che la scoperta di un alto rischio per una malattia non suscettibile di cura può rendere attuali prospettive ereditarie che non apparivano tali.

È anche molto importante tener presente che i risultati di un test genetico possono essere interessanti sia per un datore di lavoro che per una compagnia assicuratrice.

Per questo motivo è importante che questi risultati siano coperti dalla massima riservatezza.

Benché sia il rifiuto della assunzione che il licenziamento per i risultati di un test genetico siano vietati in molti paesi, casi di questo genere non sono infrequenti.

Analogamente, una compagnia assicuratrice potrebbe rifiutarsi di coprire con un contratto un soggetto di cui è noto un alto rischio di malattia.

*Grazie per l'attenzione*