

BRCA1 a BRCA2 – patologův startovní balíček

Petr Škapa

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Inaktivace tumor supresorových genů BRCA1 a BRCA2 vede ke vzniku některých maligních nádorů, především karcinomu mléčné žlázy a ovaria. Ke ztrátě funkce těchto genů může dojít následkem germinálních a somatických mutací nebo epigenetických změn. Germinální mutace jsou podstatou syndromu hereditárního karcinomu prsu a ovaria. Defekt genů BRCA1/2 vyústí v poruchu homologní rekombinace, což je základní mechanismus reparace dvouřetězcových zlomů DNA. Výsledná genomická nestabilita je doprovázena vysokým rizikem nádorové transformace buňky. V pozitivním smyslu se defekt homologní rekombinace projeví ve zvýšené senzitivitě nádorů vůči chemoterapeutikům ze skupiny platinových derivátů, které přímo poškozují strukturu DNA. Novou generací protinádorových léčiv jsou inhibitory poly(ADP-ribose) polymerázy (PARP) zaměřené na potlačení opravy jednořetězcových zlomů DNA. V nádorech s poruchou homologní rekombinace vedou PARP inhibitory k akumulaci poškození DNA a k zániku nádorových buněk mechanismem syntetické letality. Platinové deriváty a PARP inhibitory jsou účinné nejen u nádorů s germinálními a somatickými mutacemi genů BRCA1/2, ale i u sporadických karcinomů s epigenetickou inaktivací těchto genů, případně s defekty dalších nezávislých genů účastnících se regulace homologní rekombinace. Pro tento fenomén je vyhrazen termín „BRCAness“. Ke stanovení BRCA1/2 statusu slouží mutační analýza, která je však vzhledem k značné délce genů BRCA1/2 a širokému spektru možných genetických změn obtížná. V současnosti se proto optimální metodikou k jejich hodnocení jeví sekvenování nové generace (next generation sequencing). Otázkou budoucnosti zůstává vývoj spolehlivých postupů testování BRCAness u sporadických nádorů a snaha o potlačení rezistence nádorových buněk k platinovým derivátům a PARP inhibitorům.

Klíčová slova: BRCA1 – BRCA2 – hereditární karcinom prsu a ovaria – chemoterapie – PARP inhibitory – BRCAness

BRCA1 and BRCA2 – pathologist's starting kit

SUMMARY

Dysfunction of tumor suppressor genes BRCA1 and BRCA2 is involved in the pathogenesis of malignant tumors, especially breast and ovarian carcinoma. BRCA1/2 genes may be inactivated by germinal and somatic mutations or epigenetic changes. Germinal mutations are responsible for the hereditary breast and ovarian carcinoma syndrome. Defects of BRCA1/2 genes lead to the failure of homologous recombination, the basic mechanism for DNA double strand break repair. The resultant genomic instability is associated with a high risk of malignant transformation of the cell, but it also results in a higher sensitivity of tumors to platinum-based chemotherapeutic compounds which damage DNA structure directly. Inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) are the next generation of antitumor agents aimed on the suppression of DNA single strand break repair. In homologous recombination deficient tumors, PARP inhibitors lead to accumulation of DNA damage and death of neoplastic cells through the mechanism of synthetic lethality. Platinum-based agents and PARP inhibitors are effective not only against tumors with germinal and somatic BRCA1/2 mutations but also against sporadic carcinomas with epigenetic BRCA1/2 inactivation or with defects of other independent genes involved in the control of homologous recombination. This phenomenon is represented by the term „BRCAness“. Mutational analysis is used for the assessment of BRCA1/2 status, but it is complicated by the prominent length of BRCA1/2 genes and a wide spectrum of possible genetic alterations. Therefore, next generation sequencing seems to represent an optimal approach for BRCA1/2 evaluation nowadays. Development of reliable diagnostic tests for BRCAness in sporadic tumors and efforts to reverse platinum and PARP inhibitors resistance represent the key objectives of the forthcoming research.

Keywords: BRCA1 – BRCA2 – hereditary breast and ovarian carcinoma – chemotherapy – PARP inhibitors – BRCAness

Cesk Patol 2016; 52(4): 193–196

FUNKCE GENŮ BRCA1/2

BRCA1 a BRCA2 jsou tumor supresorové geny, jejichž inaktivace vede ke vzniku několika typů maligních nádorů. Defekt kteréhokoli z nich souvisí u žen s karcinomem prsu a ovaria (1). Ztráta funkce BRCA2 se u mužů uplatňuje při vzniku karcinomu prostaty a mléčné žlázy a u obou pohlaví též v patogenezi karcinomu pankreatu a melanomu (1). Tumor supresorový účinek BRCA1/2 vyplývá z jejich úlohy v reparaci poškozené DNA (2). Společné označení genů pod zkratkou BRCA se odvíjí právě od

asociace s karcinomem mléčné žlázy (Breast CAncer), z hlediska sekvence jde však o geny značně rozdílné, s odlišnou lokalizací v genomu (BRCA1 sídlí na 17. chromozomu a BRCA2 na 13. chromozomu). Jejich základní funkce je nicméně obdobná, neboť se uplatňují především v mechanismu homologní rekombinace, kde jejich proteinové produkty tvoří nezbytné komponenty DNA vazebného komplexu. BRCA1 má navíc i významnou funkci v regulaci genové exprese, kontrole buněčného cyklu a remodelaci chromatinu (3).

Homologní rekombinace má kriticky důležitý význam při opravě dvouřetězcových zlomů DNA (4), které běžně vznikají z přirozených příčin (vlivem kyslíkových radikálů a ionizujícího záření) anebo v souvislosti s protinádorovou léčbou. Tento reparativní proces probíhá u mitoticky aktivních buněk během replikace DNA nebo těsně po ní (S a G2 fáze buněčného cyklu), kdy v oblasti kompletního přerušení molekuly DNA dochází k výměně odpovídajících sekvencí DNA sesterských chromatid homologních chromozomů, syntéze chybějících úseků, ligaci

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Petr Škapa, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Tel.: +420-224 435 623

E-mail: petr.skapa@lfmotol.cuni.cz