

Onkološko genetsko svetovanje za dedni rak dojk in/ali jajčnikov – 4 letne izkušnje Skupine za Onkološko genetsko svetovanje

M Krajc, N Bešič, M Hočevar, C Bilban Jakopin, K Lokar, S Novakovič, M Renner, A Vakselj, J Žgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen: Pri 5 – 7 odstotkih vseh rakov dojk in/ ali jajčnika ugotavljamo mutacije na genih BRCA1 in BRCA2. Ogroženost za nastanek raka dojk je pri nosilcih mutiranih genov BRCA1 ali BRCA2 (pri slednjem tudi pri moških) zelo velika, saj do 70. leta starosti znaša 60 – 80 odstotkov. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo pričeli z onkološkim genetskim svetovanjem in testiranjem leta 2000. Naš namen je bil identifikacija ogroženih družin in ugotavljanje pogostosti in tipa mutacij, ki se pojavljajo pri slovenski populaciji.

Material: Indikacije za napotitev žensk v ambulantno za onkološko genetsko svetovanje so bile naslednje: vsaj dve sorodnici v prvem/drugem kolenu, ki sta imeli raka na dojkah/jajčnikih, kadar je šlo za rak dojk pred 40. letom, bilateralni rak dojk ali rak dojk in jajčnikov pri isti bolnici, moški z rakom dojk. Testiranje smo opravili pri vseh družinah, kjer smo ugotavljali več kot 10 % verjetnost, da bomo mutacijo našli.

Metode: Mutacije na genih BRCA1/2 iščemo z različnimi presejalnimi testi. Tako uporabljamo na velikih eksonih obeh genov (ekson 11 na BRCA1 in eksona 10 in 11 na BRCA2) PTT – test (Protein Truncation Test), druge manjše eksone obeh genov in konca 5' in 3' velikih eksonov pa analiziramo s F-CSGE – testom (Flourescence based Conformation Sensitive Gel Elektrophoresis). Dobljene PCR fragmente nato analiziramo na sekvencionerju (ALF express automatic sequencer – Pharmacia). Vzorce, ki pokažejo nenormalne vrhove (mutacija ali polimorfizem), pozneje sekvencioniramo (Sequenase Version 2.0 DNA sequencing kit – USB) in ugotavljamo tip mutacij. Mutacijo founder pa testiramo s hitro metodo za ugotavljanje ponavljajoče se mutacije, ki temelji na PCR. Uporabljamo poseben modificiran primer, ki ustvari specifično restrikcijsko mesto v divjem tipu fragmenta, ne pa v mutiranem PCR-fragmentu.

Rezultati: Do januarja 2004 je prišlo na svetovanje 245 posameznikov. Več kot 10 odstotno verjetnost za ugotavljanje mutacije smo izračunali pri 103 posameznikih, ki so izhajali iz dvajsetih družin. Mutacije na genih BRCA1 in BRCA2 smo identificirali pri 37 posameznikih. Na genu BRCA1 smo pri štirih družinah (10 posameznikov) ugotavljali 1806 C>G mutacijo, pri dveh družinah (dva posameznika) mutacijo 300 T>G, ter pri treh posameznikih še mutacije

5382insC, 962del4 in 962ins7. Na genu BRCA2 pa smo pri osmih družinah (16 posameznikov) našli slovensko founder mutacijo IVS 16-2A>G, ter še pri treh družinah tri različne mutacije: 3493C>T (2 posameznika), 5579insA (1 testiranec) ter 4206ins4 pri treh članih iste družine.

Zaključki: Na našem populacijskem področju smo tako do sedaj našli devet različnih mutacij, od teh se dve pojavljata bolj pogosto. Mutacijo founder IVS 16-2A>G na genu BRCA2 smo identificirali pri 43 odstotkih vseh testiranih, 1806 C>G mutacijo na genu BRCA1 pa pri 27 odstotkih vseh testiranih. Potrebno je analizirati še večje število krvnih vzorcev, da bi lahko iz teh rezultatov skleпали, da bi že samo s testiranjem teh dveh mutacij odkrili 70 odstotkov vseh mutacij, ki se pojavljajo pri nas. Vsekakor pa nam bo ta informacija v veliko pomoč pri onkološkem genetskem testiranju in svetovanju, saj lahko na ta način hitreje, lažje in ceneje pridemo do zelenih rezultatov.