

# BRCA2 founder mutacija pri slovenskih družinah z rakom dojke

M Krajc<sup>1</sup>, J De Greve<sup>2</sup>, G Goelen<sup>2</sup>, E Teugels<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Vrije Universiteit Brussel, Bruselj

**Namen:** Dedni rak dojke in/ali jajčnikov največkrat povzročata mutirana tumorska supresorska gena BRCA1 in BRCA2. Ogroženost za nastanek raka dojke je pri nosilcih mutiranih genov BRCA1 ali BRCA2 (pri slednjem tudi pri moških) zelo velika, saj do 70. leta starosti znaša 60 – 80 odstotkov. Od prve identifikacije in kloniranja obeh genov so znanstveniki vpisali v bazo podatkov BIC (Breast Cancer Information Core) že več kot 3700 različnih predispozirajočih mutacij, ki se pojavljajo po vsej dolžini obeh genov. Največkrat se določen tip mutacije pojavlja le v neki družini, pri nekaterih populacijah pa se specifična mutacija lahko pojavlja večkrat. Imenujemo jo mutacija founder. Namen tega pilotskega projekta je bila analiza mutacij pri slovenskih družinah z rakom dojke in/ali jajčnika ter identifikacija mutacije founder, ki bi bila značilna za slovensko populacijo, kar bi poenostavilo in pocenilo genetsko svetovanje in testiranje v prihodnosti.

**Material:** Indikacije za napotitev žensk, ki so bile na začetku pilotskega projekta aktivno vabljene preko Centra za bolezni dojke na Onkološkem inštitutu, so bile naslednje: vsaj dve sorodnici v prvem/drugem kolenu, ki sta imeli raka na dojkah/jajčnikih, kadar je šlo za rak dojke pred 40. letom, bilateralni rak dojke ali rak dojke in jajčnikov pri isti bolnici, moški z rakom dojke. Testiranje smo opravili pri prvih osmih družinah, kjer smo ugotavljali več kot 10 % verjetnost, da bomo mutacijo našli.

**Metode:** Za analizo mutacij 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 Elektro-phoresis). 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:** Pri prvih osmih testiranih družinah, smo pri treh družinah našli mutacijo na genu BRCA2. Pri vseh bolnikih je šlo za isto mutacijo IVS 16-2 A>G, za katero se je izkazalo, da gre za mutacijo founder. Vse družine so imele bremenilno družinsko anamnezo in so ustrezale našim kriterijem za testiranje. Zanimivo je, da se je pri teh treh družinah pojavljal le rak dojke, kar je v skladu z opisano literaturo, bolnice pa so v povpečju zbolele okoli 50. leta starosti.

**Zaključki:** Našo hipotezo, da je mutacija IVS 16-2 A>G predispozirajoča izključno za rak dojk je potrebno potrditi z analizo večjega števila družin. Ta informacija nam bo v veliko pomoč pri onkološkem genetskem svetovanju, predvsem pri razporedu in tipu kontrolnih pregledov bolnikov in tudi njihovih zdravih sorodnikov, ki so mutacijo podedovali, zboleli pa niso.