

Dochodzenie do sedna sprawy, czyli związek między *BRCA1* i *BRCA2* a ryzykiem rozwoju raka jajnika i rokowaniem chorych

CHARLES J. LOCKWOOD, MD, MHCM

Chociaż genetyka nowotworów wydaje się dziedziną stosunkowo nową, już starożytni Grecy dostrzegali częstsze występowanie raka piersi w niektórych rodzinach.¹ W końcu XIX wieku Paul Broca, słynny francuski chirurg i antropolog, znany z odkrycia ośrodka mowy w płacie czołowym mózgu, był jednym z pierwszych, którzy uznali genetyczne skłonności potomstwa do zachorowania na raka piersi.²

W 1992 r. King i wsp. zastosowali analizę sprzężeń 11 markerów w rodzinach, w których występowały zachorowania na raka piersi i raka jajnika, w celu umiejscowienia genu *BRCA1* na chromosomie 17q12-q21.³ Wkrótce potem, posługując się tą samą techniką, odkryto gen *BRCA2* na chromosomie 13q12-13.⁴

Czynnościowo *BRCA1* i *BRCA2* są genami supresorowymi nowotworu odpowiedzialnymi za naprawę pęknięć w podwójnym łańcuchu DNA na drodze rekombinacji homologicznej, metody zazwyczaj bezbłędnej. Komórki, w których nie występują białka *BRCA1* ani *BRCA2*, nie mogą uczestniczyć w tym procesie naprawy DNA, wykorzystują zatem alternatywne szlaki przemian obciążone częstszymi błędami, w następstwie czego zwiększa się liczba mutacji i rearanzacji chromosomowych.

Białko *BRCA1* może również hamować rozwój nowotworu przez wpływ na aktywność wrzecion mitotycznych, kontrolę przebiegu cyklu komórkowego oraz remodelowanie chromatyny w miejscach pęknięć podwójnego łańcucha DNA.

Pomimo poznania podstawowej roli *BRCA1* i *BRCA2* jako genów supresorowych rozwoju nowotworu nie wyjaśniono w pełni mechanizmu ich działania. Wiadomo jednak, że komórki cechujące się niedoborem *BRCA1* i *BRCA2* są wyjątkowo wrażliwe na działanie pewnych leków, w tym alkilujących, np. cisplatyny i karboplatyny,

które zapoczątkowują powstawanie pęknięć w podwójnym łańcuchu DNA.

***BRCA1* i *BRCA2* a rak jajnika**

U kobiet z mutacjami genu *BRCA1* opisywane skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika w ciągu życia sięga 39-54%. Dla kobiet z mutacjami *BRCA2* jest ono mniejsze i wynosi od 11 do 23%. Całkowitą częstość występowania mutacji *BRCA1/BRCA2* w populacji ogólnej oszacowano na 1 na 400 do 1 na 800 osób.⁵

Duża liczba potencjalnych mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* wykryta w populacji ogólnej utrudnia prowadzenie badań przesiewowych. W jednym z badań u 10 000 osób obciążonych ryzykiem stwierdzono 1731 mutacji uszkadzających *BRCA1* i *BRCA2*,⁶ natomiast wśród Żydów aszkenazyjskich są one częstsze (u 1 na 40 osób), głównie z powodu występowania trzech mutacji założycielskich.⁵

Tradycyjnie uważa się, że mutacje genów *BRCA* są ściśle związane z rakiem jajnika i zwiększają ryzyko jego rozwoju, ponieważ uszkodzenia te ograniczają możliwości naprawy DNA w komórkach nowotworowych. Chore na nowotwory z homozygotycznymi mutacjami genów *BRCA1* lub *BRCA2* wykazują lepszą odpowiedź na działanie chemioterapeutyków pogłębiających uszkodzenia DNA, takich jak cisplatyna, ponieważ nagromadzenie nowych mutacji przyczynia się do śmierci komórki (tzw. śmiertelna niestabilność genetyczna). Ostateczne udowodnienie słuszności tej hipotezy jest jednak trudne z uwagi na sprzeczne wyniki badań prowadzonych w niewielkich grupach chorych i zaprojektowanych z błędami metodologicznymi. Ponadto ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka jajnika lub raka jajowodu jest wśród nosicielek mutacji *BRCA2* wyraźnie mniejsze niż wśród nosicielek mutacji *BRCA1*, a rozwój raka jajnika następuje u nich w późniejszym okresie życia.⁵ Sugeruje to, że mutacje *BRCA2* są mniej istotnym zdarzeniem sprzyjającym nowotworzeniu niż mutacje *BRCA1*, co może się wiązać z lepszym rokowaniem. Nadal jednak

Dr Lockwood, redaktor naczelny Contemporary OB/GYN, Dean of the College of Medicine, Vice President, Health Science, Ohio State University, Columbus, Ohio.
Adres do korespondencji: DrLockwood@advanstar.com

brakuje wyników pochodzących z dobrej jakości badań porównujących przeżycie chorych na raka jajnika nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*.

Na szczęście badanie, które przeprowadzili ostatnio Yang i wsp., pozwala bliżej wyjaśnić zmienne rokowanie i biologię tych dwóch przyczyn rozwoju dziedzicznego raka jajnika.⁷

Czy rak jajnika z mutacjami *BRCA1* i z mutacjami *BRCA2* to dwie różne choroby?

Yang i wsp. analizowali liczne dane genomiczne i kliniczne uzyskane od 316 chorych na raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, włączonych do projektu Cancer Genome Atlas.⁷ Wśród tych chorych u 219 mutacje genów *BRCA* nie występowały, u 35 chorych stwierdzono somatyczne i/lub zarodkowe mutacje *BRCA1*, u 27 somatyczne i/lub zarodkowe mutacje *BRCA2*, a u 2 mutacje obu genów *BRCA*.

Oceniano zależność między mutacjami *BRCA1* i *BRCA2* a przeżyciem całkowitym i wolnym od progresji nowotworu oraz odpowiedzią na chemioterapię. Chore z mutacjami *BRCA1* były młodsze w chwili ustalenia rozpoznania (średni wiek 55,9 roku) niż z prawidłowymi genami *BRCA* (61,8 roku, $p=0,006$) oraz z mutacjami *BRCA2* (60,9 roku, $p=0,03$).

Co zaskakujące, autorzy badania stwierdzili poprawę wskaźników 5-letniego przeżycia jedynie wśród chorych na raka jajnika z mutacjami *BRCA2* w porównaniu z przeżyciem chorych na raka bez mutacji genów *BRCA*. Wśród nosicieli mutacji *BRCA2* 5-letnie przeżycie wyniosło 61% (95% przedział ufności [PU] 43-87%), w porównaniu z 25% chorych na raka bez mutacji genów *BRCA* (ilość zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,33, 95% PU 0,16-0,69, $p=0,003$). Natomiast 5-letnie przeżycie chorych z mutacjami *BRCA1* nie różniło się istotnie statystycznie od przeżycia chorych na raka bez mutacji genów *BRCA*, po dostosowaniu do ich młodszego wieku.

Autorzy stwierdzili również istotnie lepszą odpowiedź na zastosowanie pierwotnej chemioterapii u chorych z mutacjami *BRCA2* w porównaniu z chorymi z mutacjami *BRCA1* lub bez mutacji genów *BRCA*. Z kolei wrażliwość na działanie pierwotnej chemioterapii obserwowana wśród chorych z mutacjami *BRCA1* nie różniła się istotnie statystycznie od wrażliwości chorych bez mutacji genów *BRCA*.

Kolejnym miernikiem oporności nowotworu, którym posłużyli się Yang i wsp., był czas, w jakim stosowanie pochodnych platyny nie było konieczne. Krótszy czas odpowiadał większej oporności. Ponownie odnotowali istotnie dłuższy czas, w którym stosowanie pochodnych platyny nie było konieczne, w grupie chorych na raka z mutacjami *BRCA2* w porównaniu z chorymi z mutacjami *BRCA1* lub bez mutacji genów *BRCA* (18,0 vs 12,5 miesiąca dla chorych z mutacjami *BRCA1* i 11,7 miesiąca dla chorych bez mutacji genów *BRCA*, $p<0,05$).⁷

Kluczowe zagadnienia

- Chore na raka jajnika z mutacjami genu *BRCA2* wykazują znacznie lepszą odpowiedź na pierwotną chemioterapię niż chore na raka z mutacjami genu *BRCA1*.

Co należy zapamiętać

Wyniki uzyskane przez Yanga i wsp. sugerują, że gen *BRCA1* odgrywa większą rolę w zapobieganiu mutacjom przyczyniającym się do rozwoju raka jajnika i/lub hamowaniu postępu nowotworu u kobiet, u których takie mutacje występują. Natomiast u chorych z somatycznymi i/lub zarodkowymi mutacjami *BRCA1* rak jajnika rozwija się wcześniej, a jego przebieg jest podobnie ciężki jak wśród chorych bez mutacji genów *BRCA*. W grupie chorych z mutacjami *BRCA2* rak jajnika pojawia się później, przeżycie pacjentek jest dłuższe, a odpowiedź na chemioterapię lepsza.

Wiedza ta pozwala na opracowywanie nowych metod leczenia o ukierunkowanym działaniu, m.in. wykorzystanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) pogłębiających genetyczną niestabilność i sprzyjających śmierci komórek nowotworowych. Można też zasugerować zaprojektowanie nowych strategii przyczyniających się do wczesnego rozpoznawania raka jajnika lub zapobiegania jego rozwojowi. Ponadto poradnictwo dla kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na dziedzicznego raka jajnika może być obecnie bardziej precyzyjne, a rozpoznanie nosicielstwa mutacji genu *BRCA2* może budzić nieco mniejszy niepokój.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 4, April 2012, p. 9. Peeling the onion on the link between *BRCA1*, *BRCA2*, and ovarian cancer risk and prognosis.

Piśmiennictwo

1. Holtz A. The role of genetic mutations in breast and ovarian cancer. National Association of Science Writers Web site. <http://www.nasw.org/users/holtza/SHNBRCA12.html>. Accessed March 6, 2012
2. Check W. *BRCA*: what we now know. College of American Pathologists Web site. http://capstaging.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtl_t_actionOverride=%2Fportletlets%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtl_t&cntvwrPtl_t%7BactionForm.contentReference%7D=cap_today%2Ffeature_stories%2F0906BRCA.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr. Published September 2006. Accessed March 6, 2012.
3. Hall JM, Friedman L, Guenther C, et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am J Hum Genet.* 1992;50(6):1235-1242.
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994;265(5181):2088-2090.
5. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Genet Med.* 2010;12(5):245-259.
6. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1480-1490.
7. Yang D, Khan S, Sun Y, et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA.* 2011;306(14):1557-1565. Erratum in: *JAMA* 2012;307(4):368.