

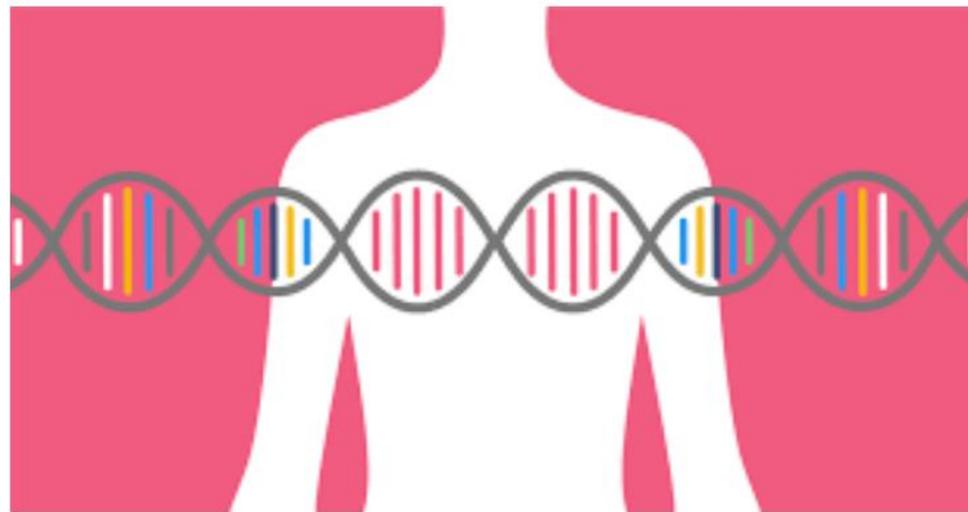


## **Corso di Formazione**

### **“TUMORI FEMMINILI E BRCA: IL PRESENTE PER CAMBIARE IL FUTURO**

**Mercoledì 20 settembre 2023 (dalle 15.00 alle 18.00)**

**Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30**



# Mutazione di BRCA: Somatrica vs germinale



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI UDINE**

HIC SUNT FUTURA

Prof.ssa Laura Mariuzzi  
Istituto Anatomia patologica  
Dipartimento di Area Medicina -  
DAME



**ASU FC**  
Azienda sanitaria  
universitaria  
Friuli Centrale



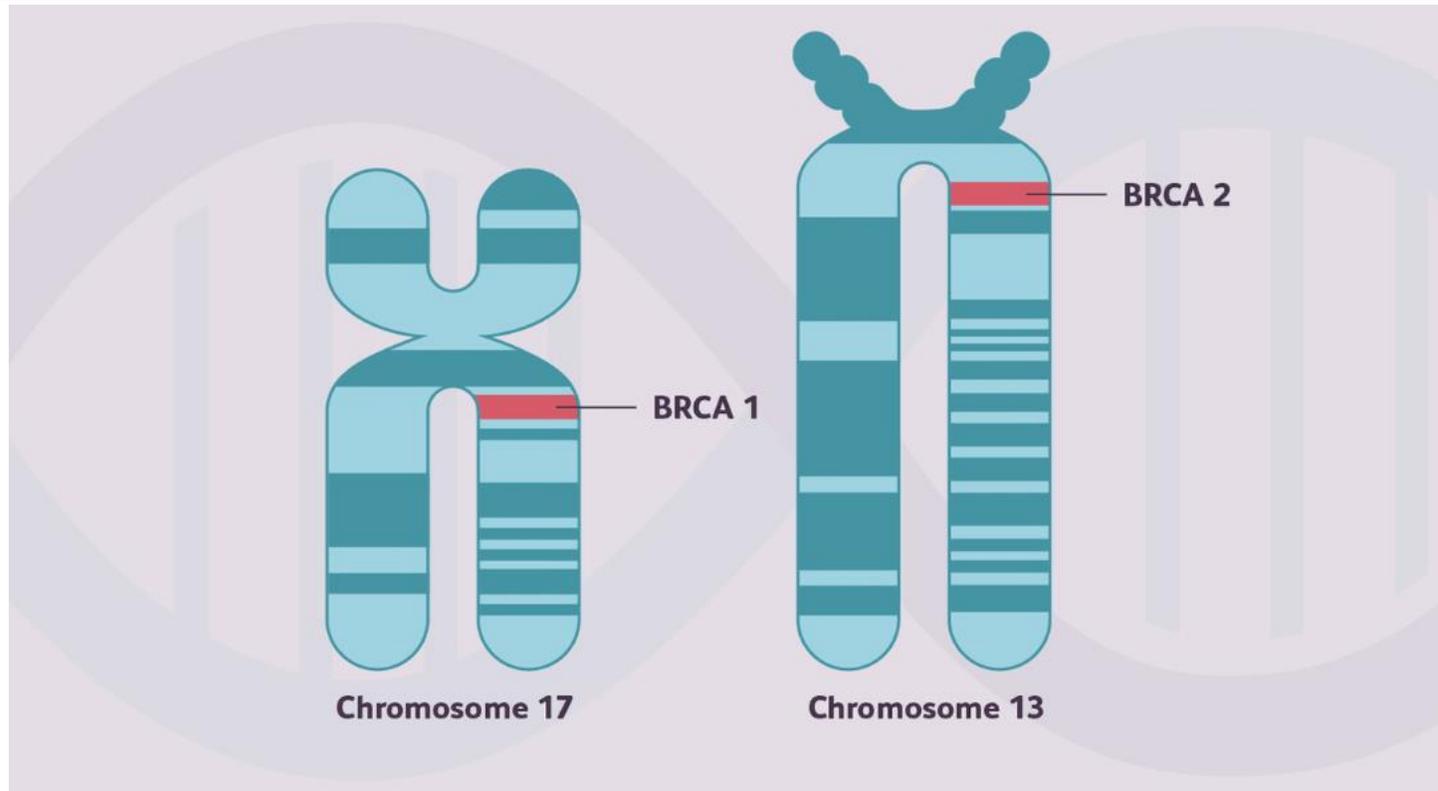
REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

# Mutazione di BRCA: Somatica vs germinale

- Cos'è BRCA
- BRCA e homologous recombination repair (HRR)
- Mutazione germinale e somatica
- BRCA i numeri
- BRCA e terapia
- Letalità sintetica
- BRCAness
- Quando pensiamo ad una mutazione di BRCA

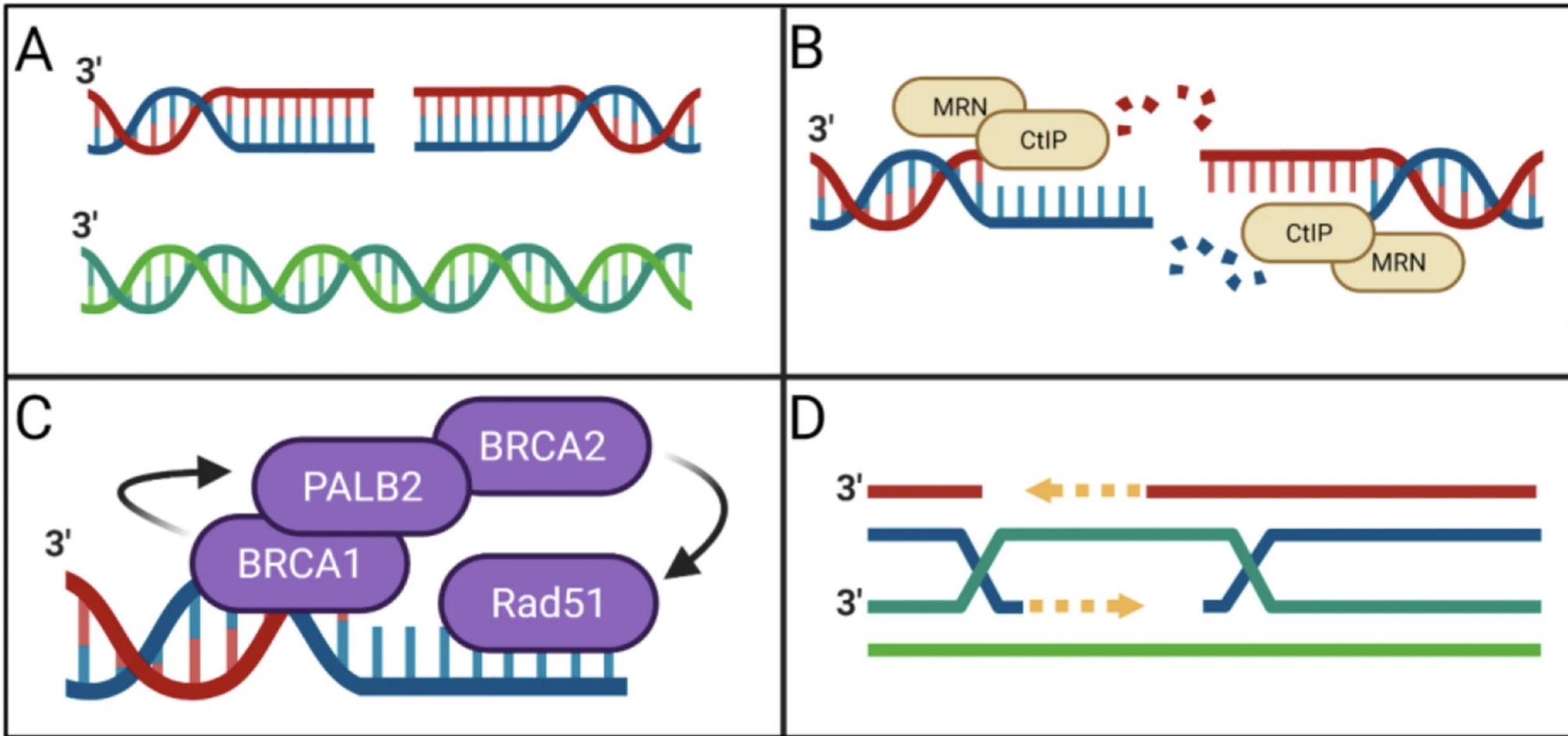
## Cos'è *BRCA*?

Il nome “*BRCA*” è l’abbreviazione di “BReast CAncer”. *BRCA1* e *BRCA2* sono due geni diversi che hanno dimostrato avere un impatto sulle probabilità di una persona di sviluppare il cancro al seno. Ogni essere umano ha entrambi i geni *BRCA1* e *BRCA2*. *BRCA1* (BReast CAncer gene 1) e *BRCA2* (BReast CAncer gene 2) sono geni che producono proteine che intervengono nella riparazione del DNA danneggiato nel meccanismo dell’homologous recombination repair (HRR) che consente la riparazione delle rotture del DNA a doppio filamento.



Entrambe le proteine *BRCA1* e *BRCA2* svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento dell'integrità genomica attraverso il processo di riparazione del DNA mediante ricombinazione omologa. La perdita delle funzioni BRCA determina l'instabilità genomica che alla fine si traduce nella trasformazione oncogenica delle cellule non tumorali in cellule che danno origine al tumore.

From: [Homologous recombination proficiency in ovarian and breast cancer patients](#)



Homologous recombination DNA repair (HRR). **A** double-stranded DNA break and sister chromatid that will be used as a template for repair. **B** MRN and CtIP are involved in DNA resection. **C** HRR repair complex. **D** Schematic representation of BRCA1/2 mediated HRR

# Identificazione di *BRCA*

Science. 1994

*A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.*

Miki Y et al;

.....Identification of BRCA1 should facilitate early diagnosis of breast and ovarian cancer susceptibility in some individuals as well as a better understanding of breast cancer biology.....

Nature 1995

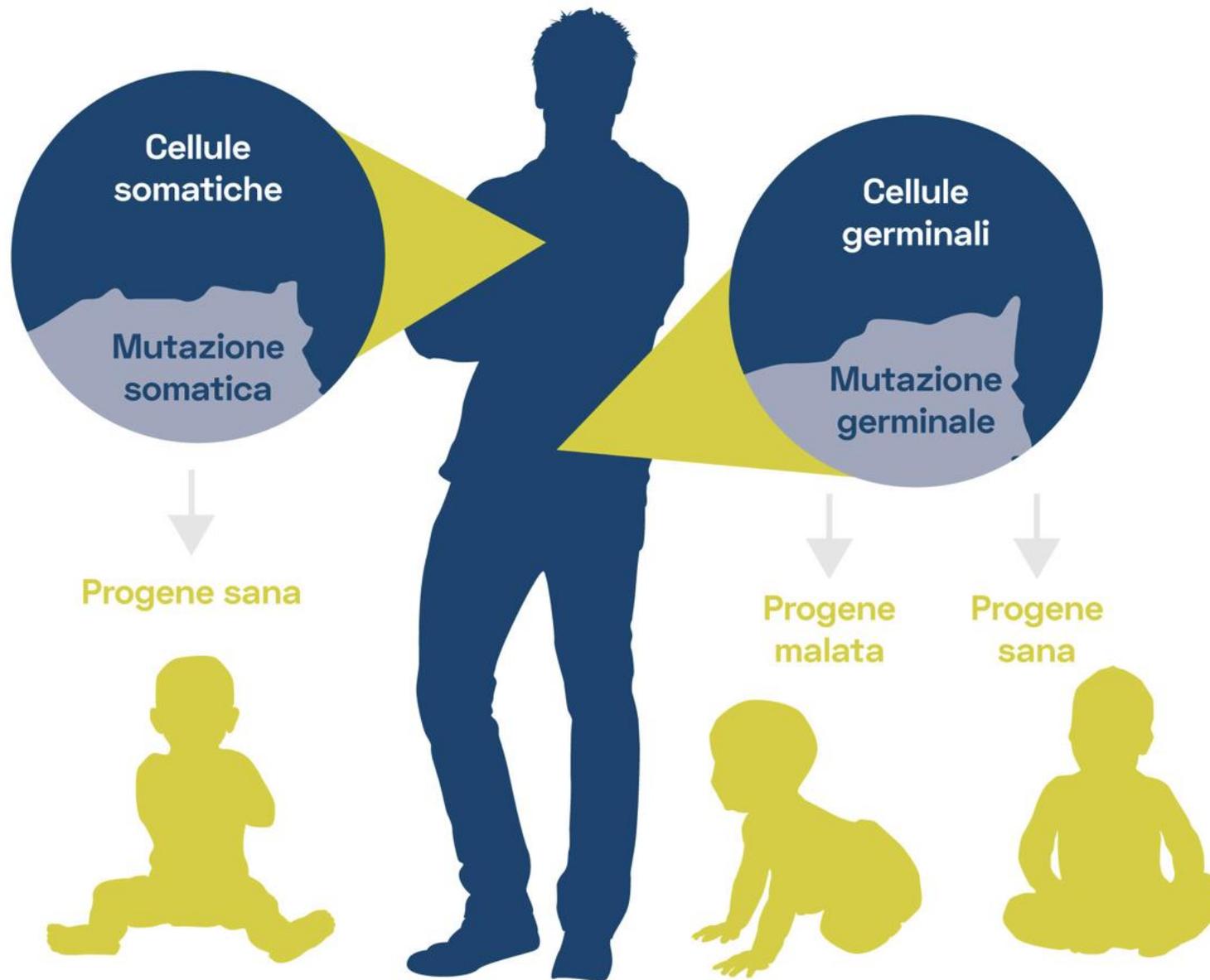
*Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*

Wooster et al;

.....A small proportion of breast cancer cases, in particular those arising at a young age, are attributable to a highly penetrant, autosomal dominant predisposition to the disease. The breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, was recently localized to chromosome 13q12-q13. Here we report the identification of a gene in which we have detected six different germline mutations in breast cancer families that are likely to be due to *BRCA2*. Each mutation causes serious disruption to the open reading frame of the transcriptional unit. The results indicate that this is the *BRCA2* gene.....

# Mutazione somatica vs germinale

- Gli organismi eucarioti hanno due tipi cellulari primari: germinali e somatici. Le mutazioni possono verificarsi in entrambi i tipi di cellule.
- Se un gene viene alterato in una cellula germinale, la mutazione viene definita mutazione germinale. Poiché le cellule germinali danno origine ai gameti, alcuni gameti porteranno la mutazione e questa verrà trasmessa alla generazione successiva. Quindi queste mutazioni sono presenti sin dalla nascita in tutte le cellule dell'organismo.
- Le cellule somatiche danno origine a tutti i tessuti non germinali. Le mutazioni nelle cellule somatiche sono chiamate mutazioni somatiche. Si verificano nel corso della vita e sono associate a tumori. Poiché non si verificano nelle cellule che danno origine ai gameti, la mutazione non viene trasmessa alla generazione successiva.



# Mutazioni di *BRCA*

- Una piccola percentuale di persone (circa una su 400, ovvero lo 0,25% della popolazione) è portatrice di mutazione germinale dei geni *BRCA1* o *BRCA2*. Una mutazione *BRCA* si verifica quando il DNA che costituisce il gene viene danneggiato in qualche modo. Quando un gene *BRCA* viene mutato, potrebbe non essere più efficace nel riparare il DNA rotto.
- Per questo motivo, le persone con una mutazione dei geni *BRCA* hanno maggiori probabilità di sviluppare il cancro e hanno maggiori probabilità di svilupparlo in giovane età. Il portatore del gene mutato può anche trasmettere la mutazione genetica alla prole.

# Mutazioni di *BRCA*

Il rischio nel corso della vita di una donna di sviluppare un cancro al seno e/o alle ovaie aumenta notevolmente se eredita una variante patogenetica (cioè in grado di alterare in maniera provata la funzionalità delle proteine), di *BRCA1* o *BRCA2*, ma il grado di aumento varia a seconda della mutazione.

## **Cancro al seno:**

- circa il 13% delle donne nella popolazione generale svilupperà il cancro al seno nel corso della vita .
- Il 55%-72% delle donne con una variante patogenetica *BRCA1* svilupperanno il cancro al seno entro i 70-80 anni di età
- il 45%-69% delle donne con una variante patogenetica *BRCA2* svilupperanno il cancro al seno entro i 70-80 anni di età
- Le donne con cancro al seno associato a varianti patogenetiche di *BRCA1* o *BRCA2* hanno un rischio maggiore di sviluppare il cancro nel seno controlaterale
- 20%–30% a 10 anni di follow-up
- 40%–50% a 20 anni.

# Mutazioni di *BRCA*

- **Cancro ovarico:**
  - circa l'1,2% delle donne nella popolazione generale svilupperà il cancro ovarico nel corso della vita,
  - il 39%-44% delle donne che ereditano una variante patogenetica di *BRCA1* svilupperanno il cancro ovarico entro i 70-80 anni di età
  - l'11%-17% delle donne che ereditano una variante patogenetica *BRCA2* svilupperanno il cancro ovarico entro i 70-80 anni di età.

# Mutazioni di *BRCA*

- Le varianti patogenetiche della linea germinale vengono identificate attraverso un campione di sangue o con cellule epiteliali di un campione di saliva.
- Le varianti patogenetiche somatiche vengono rilevate testando direttamente il tessuto tumorale.

# Mutazione *BRCA* e terapia

[Nature](#). 2005 Apr 14;434(7035):913-7.

**Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase.**

[Bryant HE et al](#)

.....Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP1) facilitates DNA repair by binding to DNA breaks and attracting DNA repair proteins to the site of damage..... We propose that, in the absence of PARP1, spontaneous single-strand breaks collapse replication forks and trigger homologous recombination for repair. Furthermore, we show that BRCA2-deficient cells, as a result of their deficiency in homologous recombination, are acutely sensitive to PARP inhibitors, presumably because resultant collapsed replication forks are no longer repaired. Thus, PARP1 activity is essential in homologous recombination-deficient BRCA2 mutant cells..... The use of an inhibitor of a DNA repair enzyme alone to selectively kill a tumour, in the absence of an exogenous DNA-damaging agent, represents a new concept in cancer treatment.

# Mutazione *BRCA* e terapia

[Nature](#). 2005 Apr 14;434(7035):917-21.

**Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.**

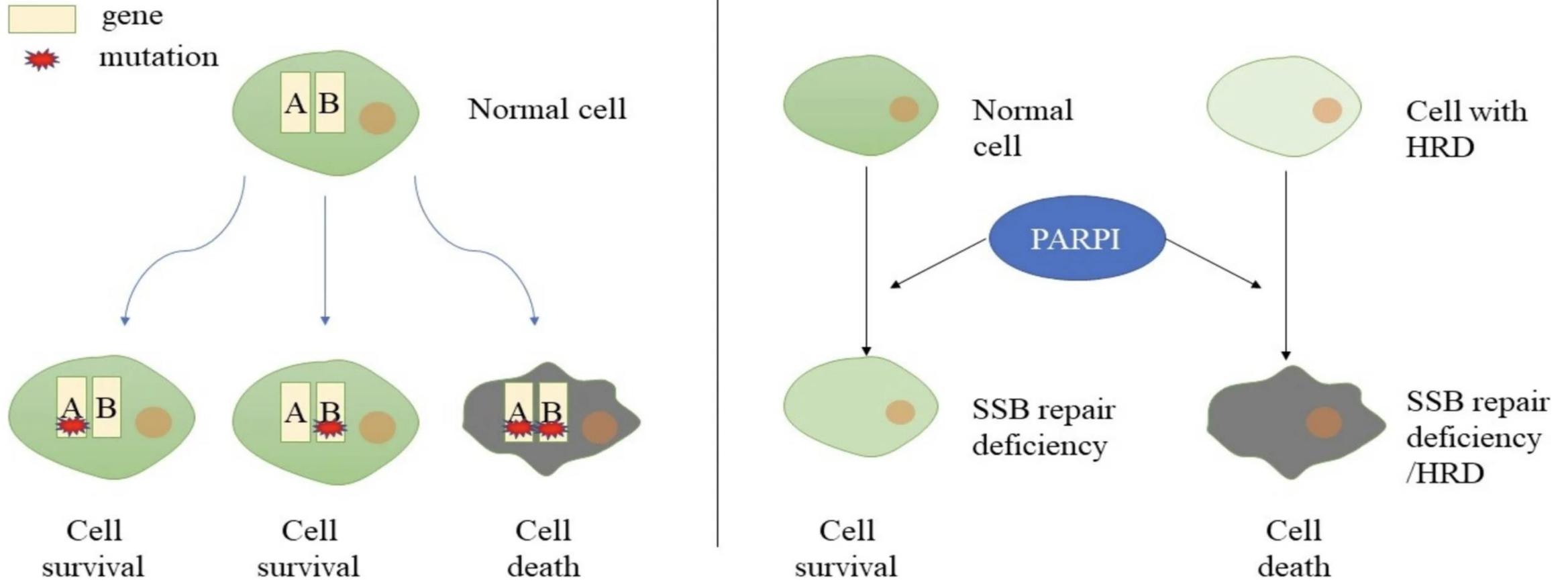
**Farmer H et al**

.....We show here that *BRCA1* or *BRCA2* dysfunction unexpectedly and profoundly sensitizes cells to the inhibition of PARP enzymatic activity, resulting in chromosomal instability, cell cycle arrest and subsequent apoptosis. This seems to be because the inhibition of PARP leads to the persistence of DNA lesions normally repaired by homologous recombination. These results illustrate how different pathways cooperate to repair damage, and suggest that the targeted inhibition of particular DNA repair pathways may allow the design of specific and less toxic therapies for cancer.

# Letalità sintetica

- La letalità sintetica :interazione genetica in cui la combinazione di due eventi genetici che da soli non porterebbero alla morte cellulare risulta letale per la cellula.
- La presenza di uno dei difetti genetici compromette una via di sopravvivenza (riparazione cellulare) normalmente compensato dall'attività dell'altro gene.
- E' la situazione che si verifica in virtù di una combinazione di carenze di due o più geni che portano alla morte cellulare (per apoptosi o altro), mentre la carenza di uno solo di questi geni non lo fa.

# Letalità sintetica



[The concept of synthetic lethality and its application in ovarian cancer] Synthetic lethality is defined as a combination of mutations in two or more separate genes that lead to cell death. For example, if a cell suffers the mutation of either gene A or B alone, it can still survive, while mutation of both gene A and B will lead to cell death

# Dalla scoperta al farmaco

2014

CCR Perspectives in Drug Approval

Clinical  
Cancer  
Research

## **FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline *BRCA*-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy**

Geoffrey Kim<sup>1</sup>, Gwynn Ison<sup>1</sup>, Amy E. McKee<sup>1</sup>, Hui Zhang<sup>2</sup>, Shenghui Tang<sup>2</sup>, Thomas Gwise<sup>2</sup>, Rajeshwari Sridhara<sup>2</sup>, Eunice Lee<sup>3</sup>, Abraham Tzou<sup>3</sup>, Reena Philip<sup>3</sup>, Haw-Jyh Chiu<sup>1</sup>, Tiffany K. Ricks<sup>1</sup>, Todd Palmby<sup>1</sup>, Anne Marie Russell<sup>4</sup>, Gaetan Ladouceur<sup>4</sup>, Elimika Pfuma<sup>5</sup>, Hongshan Li<sup>5</sup>, Liang Zhao<sup>5</sup>, Qi Liu<sup>5</sup>, Rajesh Venugopal<sup>1</sup>, Amna Ibrahim<sup>1</sup>, and Richard Pazdur<sup>1</sup>

# Difetti molecolari del *BRCAness*

[Oncologist. 2012;17\(7\):956-62](#)

**BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer.**

**Rigakos G1, Razis E.**

...BRCA pathway studies and molecular profiling reveal *BRCA*-related defects in almost half of the cases of ovarian cancer. *BRCA*-like tumors are particularly sensitive to DNA-damaging agents (e.g., platinum agents) because of inadequate *BRCA*-mediated DNA repair mechanisms, such as nucleotide-excision repair and homologous recombination (HR). Additional inhibition of other DNA repair pathways leads to synthetic lethality in HR-deficient cells; this has been employed in the treatment of *BRCA*-like ovarian tumors with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors with promising results.

**Table 1.** Some molecular defects that can lead to *BRCAness*

Defective mechanism	% in ovarian cancer
<i>BRCA1/2</i> germline mutation	10–15
<i>BRCA1/2</i> somatic mutation	5–10
<i>BRCA</i> promoter methylation	5–30
<i>EMSY</i> amplification	20
Fanconi anemia complex defects	21
<i>PTEN</i> focal deletion/mutation	7
<i>Rad51C</i> hypermethylation	3
<i>ATM/ATR</i> mutation	2

# Mutazioni germinali

- Il test della linea germinale è un tipo di test del DNA che cerca mutazioni ereditarie presenti in ogni cellula del corpo e presenti sin dalla nascita. Questo è anche chiamato test genetico.
- I test genetici sulla linea germinale possono essere eseguiti tramite tampone sulla mucosa della guancia, su campione di saliva o su prelievo di sangue.
- Questo tipo di test genetico cerca mutazioni germinali o predisposizioni ereditarie a determinati tipi di cancro.
- Il test della linea germinale viene utilizzato per scoprire se qualcuno ha una predisposizione per un particolare tipo di cancro basato sui geni ereditati da un genitore.

# Mutazioni somatiche

- Il test somatico è un'altra forma di test genetico, ma a differenza della linea germinale, che cerca mutazioni ereditarie, il test genetico somatico cerca mutazioni acquisite in un insieme ristretto di cellule o tessuti
- I test somatici vengono utilizzati per trovare fattori predittivi che potrebbero avere un impatto sul trattamento.
- Alcuni geni presenti nei tumori maligni, come l'HRD (deficit di ricombinazione omologa), possono essere utilizzati per prevedere la risposta di un paziente a un tipo di terapia come gli inibitori di PARP.

# Quindi

- Il test somatico è un'altra forma di test genetico, ma a differenza della linea germinale, che cerca mutazioni ereditarie, il test genetico somatico cerca mutazioni acquisite in un insieme ristretto di cellule o tessuti

# Quando sospettare una mutazione germinale di *BRCA*

- Storia familiare di carcinoma
- Storia familiare di mutazione di *BRCA*
- Carcinoma bilaterale o multi-sito
- Giovane età alla diagnosi
- Etnia e origine familiare

# Quando sospettare una mutazione somatica di *BRCA*

- Carcinoma mammario triplo negativo
- Carcinoma sieroso ovarico ad alto grado
- Giovane età alla diagnosi
- Carcinoma sieroso ovarico ad alto grado con morfologia SET(Solid,pseudoEndometrioid,Transizional) necrosi, infiltrato linfocitario TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes).

*Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma*

*A Soslow et al. Mod Pathol (2012) 25, 625–636*

